

Année 1913 — FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS — N°

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS
(MENTION : MÉDECINE)

418

PAR
Hagope MISKDJIAN

Né à Angora, le 10 juin 1887



LA MORT PAR LE 606

Président : M. GAUCHER, professeur

PARIS
IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUBE ET Cie, ÉDITEURS
15, Rue Racine (vi°)

1913

613

418

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION : MÉDECINE)

Année 1913 — FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS — N°

THÈSE

POUR LE

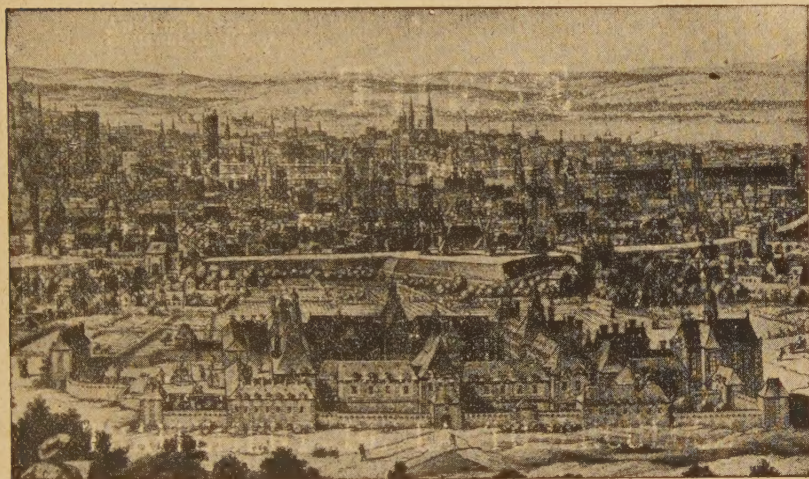
DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION : MÉDECINE)

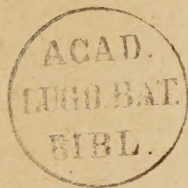
PAR

Hagope MISKDJIAN

Né à Angora, le 10 juin 1887



LA MORT PAR LE 606



Président : M. GAUCHER, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE ET C^{ie}, ÉDITEURS

15, Rue Racine (vi^e)

1913

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN, M. LANDOUZY

PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.	NICOLAS
Physiologie.	CH. RICHET
Physique médicale.	WEISS
Chimie organique et Chimie générale.	DESGREZ
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.	BLANCHARD
Pathologie et Thérapeutique générales.	ACHARD
Pathologie médicale.	WIDAL
Pathologie chirurgicale.	TEISSIER
Anatomie pathologique.	LEJARS
Histologie.	PIERRE MARIE
Opérations et appareils.	PRENANT
Pharmacologie et matière médicale.	HARTMANN
Thérapeutique.	POUCHET
Hygiène.	MARFAN
Médecine légale.	CHANTEMESSE
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	THOINOT
Pathologie expérimentale et comparée.	LETULLE
	ROGER
	DEBOVE
Clinique médicale.	LANDOUZY
	GILBERT
	CHAUFFARD
	HUTINEL
Maladies des enfants.	
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	GILBERT BALLET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GAUCHER
Clinique des maladies du système nerveux.	DEJERINE
	DELBET
Clinique chirurgicale.	QUENU
	RECLUS
	N.
Clinique ophtalmologique.	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires.	LEGUEU
	BAR
Clinique d'accouchements.	PINARD
	RIBEMONT-DESSAIGNE
Clinique gynécologique.	POZZI
Clinique chirurgicale infantile.	KIRMISSON
Clinique thérapeutique.	ALBERT ROBIN

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.			
BALTHAZARD	DUVAL (P.)	LEQUEUX	RATHERY
BERNARD	GOUGEROT	LERI	REITTERER
BRANCA	GREGOIRE	LOEPER	RICHAUD
BRINDEAU	GUENIOT	MACAIGNE	ROUSSY
BROCA (A.)	GUILLAIN	MAILLARD	ROUVIERE
BRUMPT	JEANNIN	MORESTIN	SCHWARTZ
CAMUS	JOUSSET (A.)	MULON	SICARD
CARNOT	LABBE (M.)	NICLOUX	TERRIEN
CASTAIGNE	LANGLOIS	NOBECOURT	TIFFENEAU
CHEVASSU	LAIGNEL-LAVASTINE	OKINCZYC	ZIMMERN
CLAUDE	LECENE	OMBREDANNE	
COUVELAIRE	LENORMANT	PROUST	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MES MAITRES

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GAUCHER

Professeur de clinique des maladies cutanées
et syphilitiques à la Faculté

Médecin de l'hôpital Saint-Louis

Membre de l'Académie de Médecine

Président de l'Association générale des médecins
de France

LA MORT PAR LE 606

INTRODUCTION

La découverte du dioxydiamido-arsénobenzol et son introduction bruyante dans la thérapeutique ont été jusqu'ici l'événement le plus important du vingtième siècle dans le monde médical. La fréquence et la gravité de la maladie à combattre, la promesse éblouissante de la *therapia sterilisans magna* et l'action énergique du nouveau médicament étaient des raisons suffisantes pour expliquer l'enthousiasme qui s'est déchainé dès les premiers jours. Les syphiligraphes éminents, qui ont eu le privilège d'appliquer le 606 chez l'homme malade, ont été émerveillés par son efficacité et sa rapidité d'action. Appelés à faire des conférences devant des sociétés savantes pour faire connaître les résultats de leur pratique, ils se sont exprimés en termes fort élogieux. L'arsénobenzol guérissait définitivement les chancres, faisait disparaître les éruptions syphilitiques en un temps très court ; les affections viscérales cédaient à leur tour aussi rapidement que les autres. Rien ne résistait au nouveau remède ; les manifestations

syphilitiques les plus rebelles au mercure n'avaient plus qu'une durée éphémère. On injectait même les moribonds dans l'espoir de les ressusciter.

Au milieu de l'enthousiasme général les phénomènes réactionnels douloureux et fébriles avaient passé presque inaperçus. Ce n'est qu'un peu plus tard qu'on eut l'attention attirée sur ces inconvénients qui n'étaient pas aussi négligeables qu'on les avait crus. Les plaintes des malades étaient vives à cause de la douleur atroce qu'occasionnaient les injections intra-musculaires ; la fièvre élevée, les nausées, les vomissements, la céphalée les plongeaient dans un état lamentable. Mais les malades se résignaient encore allègrement à toutes ces souffrances dans l'espoir d'être en quelques jours définitivement débarrassés de leur maladie. Un peu plus tard quelques cas d'anurie furent publiés : on les attribua aux altérations du médicament. Presqu'au même moment des rumeurs inquiétantes commençaient à circuler : on avait eu des cas de mort !

Déjà un temps assez long s'était écoulé depuis l'introduction du médicament pour permettre une observation relativement prolongée des cas auxquels le 606 avait été appliqué. Bientôt on vit qu'il y avait des récidives, que la *therapia sterilisans magna* souffrait des exceptions. Ce sont ces exceptions qui sont allées en augmentant, et qui, combinées aux phénomènes réactionnels et aux cas de mort, tous les jours plus nombreux, ont amené une réaction salutaire. Beaucoup de fervents partisans du 606 ont

reconnu sa toxicité. Mais voulant faire profiter leurs malades de ses propriétés antisypilitiques énergiques, tout en essayant de diminuer et de supprimer ses dangers, ils ont proposé d'abaisser les doses et d'augmenter le nombre des injections. C'est ainsi que nous avons vu la dose originelle de 0 gr. 60 à 0 gr. 65 descendre à 0 gr. 40, 0 gr. 30, 0 gr. 20 et même 0 gr. 10. Ils pensaient ainsi rendre son action plus durable et diminuer ses risques. D'autres auteurs continuaient à employer les hautes doses des premiers jours, tout en multipliant les injections. La *therapia sterilisans magna* était déjà devenue une légende à laquelle personne ne croyait plus.

Actuellement, depuis déjà assez longtemps, il y a une tendance très nette à revenir aux doses élevées, qui avaient été suivies de résultats si merveilleux, mais éphémères, dans la période de début de l'application du 606. Plusieurs syphiligraphes ont insisté sur ce point. Voici ce que disent NICOLAS et MOUTOT : « Nous ne croyons pas que l'on doive, d'une façon générale, adopter les injections à doses trop faibles, même répétées. L'expérience nous a déjà montré que, même avec 0 gr. 30, l'on perd alors le bénéfice de l'action curative réelle de l'arsénobenzol à haute dose. Une même dose en plusieurs injections même rapprochées peut fort bien n'avoir plus du tout la même valeur thérapeutique (1). » Tout récemment JEANSELME et VERNES ont écrit : **Mieux vaut**

1. Citation d'Oltramare.

renoncer au salvarsan que de l'employer trop timidement.

Les accidents observés à la suite des injections de 606 étaient autrefois plus nombreux. Presque chaque malade présentait des phénomènes réactionnels plus ou moins graves après l'injection. Avec les progrès techniques réalisés depuis, ces accidents ont diminué, mais n'ont pas été supprimés. La connaissance plus approfondie des circonstances qui interviennent dans leur production a également contribué à les rendre plus rares. Mais il serait erroné de penser que tous ces accidents sont dus uniquement à l'imperfection de notre technique. Si les phénomènes réactionnels habituels peuvent être rapportés dans un certain nombre de cas au mode d'administration du 606, à l'alcalinité ou à l'acidité plus ou moins grande de la solution employée, à son degré de dilution, aux impuretés de l'eau distillée, etc., il n'en est pas moins vrai qu'il y a toute une catégorie d'accidents qui relèvent directement de la toxicité du salvarsan. Ceux-là n'ont pas été supprimés ; ils continuent à se produire encore assez fréquemment et la mort est souvent la terminaison naturelle des intoxications graves observées. Ce sont ces cas de mort à la suite des injections de 606 qui font le sujet du présent travail. Pour faire une étude d'ensemble complète, il aurait été utile et même indispensable de se servir non pas des seuls cas mortels, mais de toutes les observations d'intoxication aiguë et grave par le 606. Mais les cas publiés sont déjà si nombreux qu'il

nous a été matériellement impossible de les réunir tous. Nous avons été obligé de rester dans des limites plus modestes.

Malgré tous les efforts que nous avons faits, nous ne croyons pas avoir réussi à rassembler tous les cas mortels publiés. D'ailleurs, les observations rapportées dans la littérature médicale ne constituent qu'une partie de l'ensemble des cas de mort à la suite des injections de 603. Adversaires et partisans du salvarsan sont d'accord pour admettre que beaucoup d'entre eux restent non publiés.

Les discussions sur la pathogénie de cette mort ont été des plus passionnées. Elles ont donné naissance à de nombreux travaux, points de départ de théories presque aussi nombreuses.

Nous n'avons retenu que les trois principales, qui attribuent la mort :

- 1° A une réaction de Herxheimer ;
- 2° Aux impuretés de l'eau distillée ;
- 3° A une intoxication arsenicale ;

C'est cette dernière qui s'applique au plus grand nombre de cas.

Lorsque le néo-salvarsan fut introduit dans la thérapeutique antisyphilitique on insista sur les nombreuses qualités qui le rendaient supérieur au Salvarsan, entre autres, sa moindre toxicité. On a été déçu ! Le néo-salvarsan a déjà à son actif un certain nombre de cas mortels. Nous les avons réunis à ceux du 606.

Il nous reste maintenant le pieux devoir d'expri-

mer toute notre reconnaissance envers les nombreux maîtres dont l'enseignement nous a été si profitable. Nous adressons nos vifs remerciements à M. le professeur GAUCHER, qui a bien voulu accepter la présidence de cette thèse. M. GOUGEROT, professeur agrégé, s'est intéressé à nous pendant presque toute la durée de notre séjour à Paris, avec une bienveillance dont nous lui sommes profondément reconnaissant. Ses conseils précieux, son enseignement clair et précis ont été pour nous des guides très appréciés.

Paris, le 10 juin 1913.

CHAPITRE PREMIER

SYPHILIS PRIMAIRE

Chancre et Adénopathie

Observation 1. — M. CARAVEN (d'Amiens) (*Annales des maladies vénériennes*, déc. 1911, n° 12, p. 886-890).

D... Léopold, vingt et un ans, entre à l'Hôtel-Dieu, salle Josse, n° 44, le 25 septembre 1911. Il a un bubon chancrelleux à droite et un chancre syphilitique sur la muqueuse du prépuce. Pas d'autres accidents syphilitiques, ni cutanés, ni muqueux.

Le sujet, de forte stature, ne présente *aucune tare organique*; récemment il a été admis par le conseil de revision. Les urines ne contiennent *pas d'albumine*.

Le 11 octobre 1911 M. CARAVEN fait lui-même une *première injection intra-veineuse de 0 gr. 60* d'arsénobenzol au coude gauche.

L'injection est faite dans la salle d'opérations du service, avec les mêmes précautions que pour une grande opération abdominale.

Le malade supporte fort bien cette injection; très rapidement le chancre se recouvre à sa partie périphérique d'un anneau épithélial, et au moment de la deuxième injection, il

est presque totalement cicatrisé ; il reste seulement au centre un tout petit point non cicatrisé, qui se recouvre d'une goutte de sang au moment où on décolle le pansement.

La veine céphalique gauche, dans laquelle a été poussée l'injection, s'est indurée les deux ou trois premiers jours ; elle résistait au palper, puis au bout de quatre à cinq jours sa consistance a diminué, elle a repris en partie son élasticité.

Deuxième injection le 18 octobre, coude droit, 0 gr. 60. Mêmes détails techniques. L'injection n'a donné lieu à aucun vomissement dans la journée ; mais déjà le surlendemain le malade se plaint de souffrir de la tête.

Le jour suivant, 21 octobre, les douleurs s'aggravent ; le malade reste couché toute la journée. De l'après-midi, il ne dit rien.

Dans la nuit du 21 au 22, le malade va franchement mal. L'interne de garde passe auprès de lui une partie de la nuit (délire, carphologie) ; puis, le 22 au matin, il fait appeler M. CARAVEN, qui voit le malade vers 9 heures.

L'ensemble des signes qu'il présente alors est celui que l'on observe dans les grandes méningites : carphologie, *raideur* des deux *membres supérieurs*, surtout du droit, avec crises passagères de contracture considérable ; *raideur de la nuque* ; *impossibilité absolue de fléchir le membre inférieur sur le bassin*, le genou restant étendu. Si on fléchit au préalable le genou, la flexion de la cuisse sur le bassin est facile.

Pendant cet examen, le malade *inconscient*, *urine dans son lit* ; pas d'évacuations involontaires par l'anus.

Respiration stertoreuse. Pouls 112, régulier. Température rectale 37°6.

Après frottement de la peau de l'abdomen, apparition d'une *raie rouge* très marquée. Ventre souple partout ; paupières entr'ouvertes, yeux larmoyants, cornées dépolies en bas, conjonctives fortement injectées ; les vaisseaux affectent la disposition radiée, en pinceaux autour du limbe scléro-cornéen. Iris de coloration normale. Pupilles égales, très légèrement dilatées, réagissant peu à la lumière. Les yeux regardent tous deux directement en avant.

Un léger *nystagmus* dans le sens *horizontal*. Reflexe cornéen conservé. Quand on éponge les larmes, esquisse d'un mouvement de défense du membre supérieur droit. Pas de vomissements.

A 9 heures, le matin, le malade est dans le coma. Cependant il semble qu'il perçoive un peu un pincement très énergique.

Réflexes patellaires un peu exagérés. La recherche des réflexes du coude et du poignet ne donne aucun résultat en raison de la contracture des membres supérieurs au moment de l'examen.

Cyanose marquée de la face et des ongles. Aucun accident cutané ni muqueux ; le chancre est cicatrisé complètement ; mais la région où il se trouvait est encore manifestement indurée.

Ponction lombaire dans le décubitus latéral gauche facile. Le liquide s'écoule sans pression, goutte à goutte. On en retire 7 à 10 centimètres cubes. Il est légèrement ambré et trouble. L'ensemencement sur gélose est resté stérile.

L'urine recueillie par cathétérisme à 10 h. 1/4 renferme 2 gr. 300 d'albumine par litre.

L'examen des yeux, fait dans l'après-midi, montre une

kératite ulcéreuse par lagophtalmie et une hyperémie papillaire modérée.

Pendant cet examen la respiration affecte de façon très nette le rythme de Cheyne-Stockes. Le malade est couvert de *sueurs abondantes*. Son pharynx est encombré de mucosités.

A 3 heures, température 40°1. Pouls 140, tantôt régulier pendant la durée de l'examen, tantôt irrégulier. Respiration 44. Stertor.

Périodes d'apnée durant quatre à cinq secondes, d'apparition irrégulière ; tantôt toutes les 30 secondes, tantôt à intervalles de plusieurs minutes.

A 4 heures, température 40°15, pouls 140. Respiration 48.

A 5 heures, température 40°15, pouls 136. Respiration 48.

Mort à 9 heures du soir. Au moment de la mort, température 40°2. Un quart d'heure après la mort 40°5.

Autopsie. — Le lendemain à 3 h. 1/2. A l'ouverture du crâne, on ne trouve pas de signes apparents de méningite. Pas d'adhérences, pas de liquide louche, pas de traînées lactescentes le long des vaisseaux. Dure-mère crânienne *très vascularisée, congestion intense et généralisée du cerveau.*

Poumons excessivement congestionnés. Reins extrêmement rouges et mous. Foie de consistance normale, d'aspect homogène. Dans l'estomac, *piqueté hémorragique diffus* presque généralisé et *deux larges ecchymoses* du diamètre d'une pièce de deux francs.

Il est absolument certain que cette mort est due au salvarsan et uniquement au salvarsan, puisqu'on n'a pu relever aucune prédisposition morbide. Per-

sonne n'a pu d'ailleurs le contester. Cependant, certains auteurs (LEREDDE) ont parlé de la possibilité d'une faute de technique, mais les précautions les plus minutieuses ont été prises pour rendre la préparation du médicament et son injection irréprochables. M. IVAN DREYFUS a cru pouvoir ranger ce cas dans le groupe des cas de mort par injections trop rapprochées de 606. Or, les injections à une semaine d'intervalle, à la dose de 0 gr. 60, sont pratiquées et recommandées par un grand nombre de syphiligraphes. M. LEREDDE traite ainsi même des tabétiques.

Il reste à interpréter le mécanisme de la mort. Il ne peut être question d'une réaction de Herxheimer, puisqu'il n'y avait aucune lésion méningée. L'hypothèse d'une infection est écartée par le résultat négatif de l'ensemencement du liquide céphalo-rachidien et par les constatations nécropsiques. Rien ne permet non plus d'incriminer l'eau distillée. Il ne reste que l'hypothèse d'une action toxique du salvarsan ou intoxication arsénicale. Le tableau clinique avec ses symptômes nerveux, le coma, les sueurs abondantes, la cyanose, la présence d'albumine dans les urines, l'autopsie, montrant une congestion intense du cerveau, des reins, un piqueté hémorragique avec deux larges ecchymoses de l'estomac, rendent infiniment probable cette façon de voir. N'a-t-on pas d'ailleurs reproduit toutes ces lésions par l'injection de salvarsan à haute dose à des animaux ?

NOTE. — Cette observation a paru pour la première fois sous les noms de PEUGNIER ET CARAVEN dans la leçon que M. le professeur GAUCHER a faite le 5 novembre 1911 à l'hôpital Saint-Louis (1). M. RAVAUT l'a citée à la séance du 17 novembre de la Société médicale des Hôpitaux en l'attribuant à M. PEUGNIER seul. Quelques jours plus tard le Dr CARAVEN publiait l'observation détaillée dans le numéro de décembre des *Annales des maladies vénériennes*. De là l'erreur de M. IVAN DREYFUS qui a reproduit le même cas sous les deux noms différents de PEUGNIER et de CARAVEN. Récemment WECHSELMANN a fait de même dans une monographie sur la pathogénie de la mort par le 606. Ce dédoublement a été facilité par deux erreurs qui se sont glissées dans la communication de M. RAVAUT : 1^o la dose de la première injection a été marquée 0 gr. 50 au lieu de 0 gr. 60 ; 2^o l'intervalle entre les deux injections a été noté six jours au lieu de sept, comme on peut s'en convaincre en se reportant à la leçon de M. GAUCHER.

Observation 2. — Dr TREMBUR (EHRlich, *Abhandlungen über Salvarsan*, Band. II, p. 584.)

Un officier contracte la syphilis le 1^{er} novembre 1911. Le 18 novembre on diagnostique un chancre induré de la verge à droite, renfermant de nombreux spirochètes. On l'excise.

1. *Journ. de méd. interne*, 10 novembre 1911.

Ganglions tuméfiés indolents de la dimension d'une noisette dans la région inguinale droite.

Le matin du 25 novembre on lui fait une injection intra-veineuse de 60 centigrammes de salvarsan, dissous dans une solution saline à 6 grammes pour 1.000, fraîchement préparée avec de l'eau fraîchement distillée. Pas de fièvre dans l'après-midi; quelques vomissements seulement.

Le 26 novembre, le malade commence une série de frictions à la dose de 5 grammes par jour.

Le 6 décembre, légère gingivite à la dernière molaire inférieure gauche. On interrompt les frictions. On donne de l'iodure de potassium à environ 2 gr. 50 par jour. Le malade se porte bien.

Le 8 décembre, apparaît une éruption maculeuse du tronc. Le lendemain matin, 9 décembre, on fait une seconde injection de 60 centigrammes de salvarsan, avec les mêmes précautions que pour la première. Pas de fièvre dans l'après-midi, ni aucune autre réaction. Le lendemain le malade se sent bien.

Le 12 décembre, on l'amène à l'hôpital: Il avait perdu connaissance et était en proie à des convulsions. Son ordonnance l'avait trouvé dans cet état le matin même. A l'examen, on se trouve en présence d'un homme de très forte constitution, ayant perdu connaissance complètement, agité et gémissant. Convulsions toniques et cloniques dans les bras, se répétant à de courts intervalles. Les pupilles sont très dilatées, ne réagissent pas. Le pouls est régulier, fort, 80 à la minute. Réflexes tendineux exagérés, réflexes cutanés abolis; pas de Babinski; pas de paralysie. Rien au cœur, ni

aux poulmons ; fond d'œil normal. A 5 heures du soir, les pupilles réagissent.

Convulsions cloniques très intenses dans les deux bras, mais surtout marquées du côté gauche.

Raideur de la nuque. Ébauches de carphologie. Incontinence d'urine ; pas de Babinski. Le coma n'est pas modifié. Température 38°. Traitement : 2 lavements de 3 gr. d'hydrate de chloral. Dans la nuit, diminution légère des convulsions.

13 décembre. — Réflexes tendineux exagérés. Ébauche de Babinski à gauche, réflexe crémastérien aboli à gauche, conservé à droite. Réflexe abdominal aboli des deux côtés. Les pupilles moyennement dilatées réagissent. Convulsions cloniques, surtout marquées dans le bras gauche, lequel est fléchi fortement. Température 38°2. Pouls régulier, fort à 84. Pas de phénomènes parétiques appréciables. Perte de connaissance absolue. A 8 heures du soir, même état. Pouls 110 à la minute ; incontinence des urines, lesquelles ne renferment pas d'arsenic.

Sueurs profuses généralisées, carphologie plus marquée ; les convulsions cloniques ne sont pas modifiées. Traitement : une fois 3 grammes d'hydrate de chloral, deux fois 4 grammes d'iodure de potassium en lavements.

Friction avec 10 grammes d'onguent gris. A 11 heures du soir, œlème pulmonaire commençant, cyanose. Raideur intense de la nuque.

Le 14 décembre, à 8 heures du matin, cinq jours après sa seconde injection, le malade meurt après que le pouls était descendu à 32.

L'autopsie a été refusée. Le diagnostic clinique avait été :

Méningite, peut-être syphilitique, polioencéphalite inférieure.

Les enquêtes ultérieures ont montré que le matin du 11 décembre, le commandant, à qui le malade avait eu à parler, avait été frappé de ce fait que celui-ci était obligé de chercher les mots les plus simples. Le même jour, il était resté au casino jusqu'à trois heures de l'après-midi ; puis il était rentré chez lui, s'était mis au lit et vers 5 heures de l'après-midi, il avait renvoyé son ordonnance après lui avoir recommandé de le réveiller le lendemain matin. De plus, il a pu être établi que le malade était allé au bal malgré la défense du médecin, deux jours après sa première et deux jours avant sa seconde injection.

EHRLICH pense qu'on doit rapporter une bonne partie des causes de cette issue fatale aux excès et exercices violents. De plus, il fait observer que l'apparition d'une éruption maculeuse en pleine période de traitement est une preuve de la résistance spéciale des tréponèmes, lesquels ont très bien pu provoquer une méningite syphilitique malgré le traitement intensif, et une réaction de Herxheimer après l'injection. Mais il importe de remarquer :

1° Que ce n'est pas le tréponème qui fait la gravité de la maladie ; c'est plutôt la nature du terrain sur lequel celui-ci se développe,

2° Que dans ce cas particulier, le terrain paraissait particulièrement résistant ;

3° Que l'apparition d'une éruption n'est nullement une preuve de l'existence d'une méningite spéci-

fique ; cette méningite pouvant exister sans éruption et vice-versa.

L'absence d'autopsie rend impossible une appréciation exacte. Cependant on peut admettre, sans risquer de se tromper beaucoup, que les excès commis, le fait d'être allé au bal deux jours avant l'injection, l'alcoolisme possible (non démontré) n'ont joué qu'un rôle prédisposant léger, dont il ne faut pas exagérer l'importance. Le facteur principal de la mort a été le salvarsan. L'eau distillée ne peut être incriminée ici.

Observation 3. — M. DE BEURMANN (GAUCHER, *Mort par le 606. Bull. de l'Acad. de Méd.*, 1911, 3^e série, t. LXVI, p. 196).

Un jeune homme, âgé de dix-neuf ans, entre à l'hôpital Saint-Louis, dans le service de M. DE BEURMANN, le 15 septembre 1911. Il est atteint d'un chancre induré du frein, datant d'un mois, accompagné d'adénopathie inguinale double, indolore.

Ses antécédents héréditaires ou personnels ne révèlent aucune tare pathologique. Il est d'une taille supérieure à la moyenne. L'examen du cœur, des vaisseaux, des poumons, du système nerveux ne décèle rien d'anormal. L'urine ne renferme *pas d'albumine*.

18 septembre. — On pratique *une injection intra-veineuse* de salvarsan en solution juste alcaline. On injecte 0 gr. 60 du produit dans une veine du pli du coude. L'injection est pratiquée sans difficulté, avec les mesures d'asepsie habituelles, sans que le malade éprouve aucun malaise immédiat.

Un quart d'heure après l'injection, le patient est pris de vertiges, de bouffées de chaleur, et, dans la journée, il vomit abondamment. Sa température est de 38°2.

Le lendemain, 19 septembre, tout est rentré dans l'ordre. Le malade ne vomit plus et ne se plaint de rien. La température est de 37°5. Il se lève et mange comme d'habitude. Le 20 septembre il est également très bien.

21 septembre. — On fait, dans les mêmes conditions que la première fois, une seconde injection intra-veineuse de salvarsan. La même solution sert à faire une injection à un autre malade, qui n'en éprouve ni gêne, ni accident.

Cette seconde injection paraît bien supportée tout d'abord ; mais dans l'après-midi, le malade est pris de vertiges, de céphalées et de vomissements verdâtres, pénibles. La température vespérale monte à 38°6.

22 septembre. — Le malade a vomi de nouveau dans la nuit ; il se plaint de douleurs épigastriques, qu'il attribue à ses efforts de vomissements.

L'examen clinique de la région stomacale ne montre rien d'anormal. Il en est de même de l'examen des autres organes. La température du matin est de 38°5 ; celle du soir 38°2.

23 septembre. — Le matin, le malade a encore eu un vomissement et se plaint toujours de l'épigastre ; sa température est de 37°6. Le même jour, à 2 heures de l'après-midi, pendant son sommeil, il pousse un cri que ses voisins comparent à l'abolement d'un chien, et il est pris, aussitôt, de convulsions toniques, puis cloniques épileptoïdes, avec grands mouvements incohérents, morsure de la langue, écume blanche à la bouche, mais sans émission d'urines ou de matières fécales.

A 4 heures, il est dans le coma, avec perte de la sensibilité, des réflexes, absolument sans connaissance. Il a des mouvements incohérents, sans agitation. Les pupilles sont dilatées et immobiles. Sa face est pâle et couverte de sueur ; sa respiration est stertoreuse ; son pouls rapide, fort et régulier, battant 110 pulsations à la minute. Sa température est de 37°3.

Les mêmes phénomènes persistent malgré des injections de caféine, d'huile camphrée, de sérum artificiel, malgré l'application de ventouses et une saignée de 500 grammes.

Le malade meurt dans cet état, le 24 septembre, à 4 heures du matin.

L'autopsie, pratiquée le 27 septembre, montre peu de lésions. Les poumons sont indemnes, souples, sans trace de lésion ancienne ou récente ; les plèvres sont saines. Le cœur et les gros vaisseaux sont intacts ; il y a seulement un peu de liquide dans le péricarde.

Les organes de la cavité abdominale, foie, rate, péritoine, sont normaux, à l'exception des deux reins. Ceux-ci, macroscopiquement, sont considérablement augmentés de volume, surtout le rein droit. Ils présentent des lésions de congestion intense ; ils sont durs, de coloration lie de vin, qui rappelle l'aspect de la rate ; leur capsule se décortique facilement et n'adhère sur aucun point.

L'examen microscopique montre des lésions de néphrite suraiguë, avec dégénérescence épithéliale et éclatement tubulaire.

Le cerveau et les méninges paraissent normaux macroscopiquement.

En l'absence de lésions se rapportant à une autre maladie, on est forcé d'admettre que le salvarsan a été la cause d'une mort si imprévue. La haute dose injectée, le court intervalle de trois jours entre les deux injections sont favorables à cette manière de voir. Le tableau clinique et l'évolution se rapprochent beaucoup des cas qui ont été décrits sous le nom d'encéphalite aiguë hémorragique, mais à l'autopsie on n'a pas retrouvé ses lésions caractéristiques : une congestion intense et des hémorragies punctiformes.

Les lésions nécropsiques se ramènent à une congestion rénale intense, une néphrite suraiguë avec dégénérescence épithéliale révélée par l'examen microscopique. Les deux injections de salvarsan, à 60 centigrammes, très rapprochées, paraissent avoir agi d'une façon brutale sur les reins pour donner naissance à une néphrite suraiguë toxique et à une intoxication générale consécutive, dont la dernière phase a été marquée par les crises convulsives et le coma habituels. Il aurait été intéressant d'avoir de plus amples renseignements sur les urines, sur leur quantité, leurs propriétés physiques, leur composition chimique, ce qui manque totalement.

La mort du malade, tout en ayant été causée par le salvarsan, ne peut cependant pas être mise sur le compte de celui-ci. Ce cas rentre très nettement dans le groupe des cas de mort par faute de technique, les deux injections ayant été trop rapprochées. Les auteurs s'accordent en effet pour admettre qu'un

intervalle de six à sept jours doit être laissé entre deux injections à dose élevée.

Observation 4. — ASSMANN (*Berl. Klin. Wochenschr.*, 9 et 16 déc. 1912).

A un serrurier de trente ans, atteint de chancre du frein, on fait une injection intra-veineuse de 60 centigrammes de salvarsan et une injection intra-musculaire de 10 centigrammes de salicylate de mercure le 31 janvier 1912 sans aucun incident. Le 3 février, nouvelle injection identique. L'après-midi la température s'élève à 38°4, le malade se plaint de malaise, de céphalée qui persistent les jours suivants. Le 6 février, à midi, il est pris de vomissements; puis une demi-heure après apparaît une première crise convulsive, compliquée de perte de connaissance, de convulsions cloniques des bras, de cyanose, d'écume à la bouche, de déviation des yeux à gauche, de disparition des réflexes pupillaires et cornéens.

Nouvel accès à 5 heures. Dans l'intervalle des crises, obnubilation; réflexes pupillaires, cornéens et cutanés conservés; fond d'œil normal.

La ponction lombaire donne un liquide clair. Nonne positif, caillot peu volumineux, albumine 2,20 par litre, sept à huit mononucléaires. Wassermann négatif dans le liquide, positif dans le sang. La ponction n'a aucune influence sur l'état du malade.

7 février. — Les crampes ont cessé grâce au chloral: un sommeil profond s'installe, suivi de coma. Température entre 39 et 40 degrés.

Dans la nuit du 7 au 8, la fièvre s'élève à 41 et à 42 degrés;

le 8 au matin le malade meurt dans le coma, le cinquième jour après sa seconde injection.

Une ponction lombaire faite peu après la mort, donne un liquide jaunâtre un peu trouble; épais caillot après quelques minutes de repos. Nonne fortement positif; albumine 2 pour 1000; 130 cellules par millimètre cube (90 o/o de polynucléaires, 2 o/o de petites cellules rondes, 8 o/o de grands mononucléaires). Wassermann négatif dans le liquide.

Autopsie. — Les méninges sont légèrement troubles, sans altérations grossières. Le cerveau, très ramolli, présente de nombreuses hémorragies punctiformes dans les substances blanche et grise et des hémorragies plus volumineuses en stries dans la substance grise. Au microscope, nombreuses hémorragies capillaires, amas de globules rouges remplissant les espaces lymphatiques péri-vasculaires; thrombose et stase dans les petites veines. Près de l'écorce, infiltration polynucléaire autour des vaisseaux et grosses hémorragies (BURNIER).

Ce cas représente une encéphalite hémorragique typique par sa symptomatologie et son anatomie pathologique, comparable en tous points à celles publiées par KANNENGIESSER, FISCHER, ALMKVIST. Point n'est besoin de faire appel aux toxines de l'eau distillée pour expliquer la mort : les deux injections de 606, à la dose de 0 gr. 60, ont été faites à trois jours d'intervalle. C'est donc un cas de mort par faute de technique, comme celui de DE BEURMANN.

Observation 5. — WERTHER (*Dermatol. Zeitschrift*, 1913. p. 227).

A un jeune homme de vingt et un ans, atteint de chancre, on fait 8 injections mercurielles et en plus, 2 injections intra-veineuses de 0 gr. 40 et 0 gr. 60 de salvarsan, la première le 28 octobre 1912, la seconde le 4 novembre. Le malade quitte l'hôpital de 6 novembre. Chez lui il est pris de céphalée et de vomissements, et le 8 novembre on le ramène à l'hôpital dans un état caractérisé par une perte de connaissance absolue entrecoupée de crises épileptiformes répétées. Il meurt le lendemain pendant une de ces crises.

A l'examen, on avait constaté les signes suivants :

Pas de stase papillaire, mais aspect lavé des papilles, signe de Kernig net, signe de Trousseau, trépidation épileptoïde des deux côtés, légère raideur de la nuque, nystagmus horizontal, trismus.

Pouls 52, tension du liquide céphalorachidien 120 millimètres, légère lymphocytose. On a fait deux ponctions lombaires pour agir sur le ralentissement du pouls, qui est monté grâce à elles à 82.

A l'autopsie on trouve seulement une hyperémie modérée du cerveau et une hémorragie ayant les dimensions d'une pièce de cinq francs sous la dure mère.

L'eau distillée ne doit pas être incriminée dans ce cas (WERTHER).

Ce cas se rapproche des précédents. La mort doit être attribuée à l'action nocive du salvarsan sur le système nerveux. La réaction de Herxheimer n'est

pas applicable à ce cas en l'absence de lésions méningées syphilitiques.

Observation 6. — SPIETHOFF (*Münch. med. Wochenschr.*, n° 21, 1912).

Jeune homme de dix-neuf ans, atteint de chancre induré. Wassermann négatif. Le 3 octobre 1911, on lui injecte dans les veines 0 gr. 50 de Salvarsan, en solution faiblement acide. Le 10 octobre, nouvelle injection intra-veineuse de 0 gr. 50. Toutes deux sont bien supportées, à part une fièvre modérée. Le 11 octobre, le malade quitte l'hôpital en bonne santé, mais dans l'après-midi même apparaissent des maux de tête. Le lendemain matin, le malade a perdu connaissance, il a des convulsions, son pouls est mauvais. On le transporte le soir à l'hôpital. La respiration est bruyante, la température est de 39°3.

L'urine ne contient pas d'albumine, mais la réaction de Nylander est fortement positive (glucose). De plus, on constate de la raideur de la nuque, des convulsions cloniques, de l'écume à la bouche. Une ponction lombaire donne issue à un liquide contenant de l'albumine, mais pas de cellules. Pression 180. Le malade meurt une demi-heure après son transport à l'hôpital, et deux jours après sa seconde injection.

Autopsie. — Œdème de la moelle, surtout marqué à sa partie supérieure. On n'a pas trouvé d'autres lésions pathologiques, soit macroscopiques, soit microscopiques.

La symptomatologie est celle de l'encéphalite hémorragique. La glycosurie, qui n'a pas été observée

dans d'autres cas, pourrait peut-être s'expliquer par une irritation bulbaire, analogue à l'irritation cérébrale produisant les convulsions.

Les trouvailles d'autopsie ne sont cependant pas les lésions de l'encéphalite hémorragique : il n'y avait que de l'œdème de la moelle (l'œdème des centres nerveux a été observé dans d'autres cas aussi, comme celui de MILIAN).

L'acidité de la solution injectée a-t-elle pu jouer un rôle dans la pathogénie des accidents ? La chose est possible, cependant peu probable, étant donné que les injections n'ont pas été suivies de troubles immédiats.

Observation 7. — CAMPBELL McDONNELL (*British. med. Journal*, 18 mai 1912, p. 1126).

L'auteur fit à un athlète de vingt-trois ans, atteint de chancre syphilitique non ulcéré, deux injections intra-veineuses de 0 gr. 30 de Salvarsan à huit jours d'intervalle. Aucun accident ne survint après la première injection.

Après la deuxième, la température s'éleva à 38 degrés, puis apparurent des éruptions sur le thorax et l'abdomen, des sueurs profuses. Le malade présenta des crises épileptiformes répétées et tomba dans le coma. La mort survint par insuffisance respiratoire (BURNIER).

Pas d'autopsie.

C'est la symptomatologie habituelle. L'éruption sur le thorax et l'abdomen rend très probable l'origine toxique des phénomènes observés.

Observation 8. — G. LÉVY (*Annales des maladies vénériennes*, n° 10, 1912, p. 786).

Un homme de quarante-et-un ans, exempt de toute tare rénale ou nerveuse, pulmonaire, cardiaque ou hépatique est cependant alcoolique. Il présente un chancre syphilitique de la lèvre inférieure datant de douze jours. Spirochète à l'ultramicroscope. Wassermann positif.

Sur sa demande on lui fait, sans incident, une première injection de 45 centigrammes de néo-salvarsan ; la semaine suivante, une seconde de 60 centigrammes ; une semaine plus tard, une troisième de 60 centigrammes et dix jours après, une injection de 90 centigrammes de néo-salvarsan avec de l'eau fraîchement distillée et stérilisée.

Toutes ces injections furent parfaitement supportées ; mais trente-six heures après la dernière apparut un érythème scarlatiniforme. La desquamation, au bout de cinq jours, était très abondante. La température, normale au début, varia dès le sixième jour entre 38°5 et 40°. État général mauvais ; langue sèche, dyspnée, pouls petit, irrégulier : 100 à 130 pulsations. Urines : 1.200 grammes par jour, normales. La recherche de l'arsenic n'a pas été faite. Foie, de volume normal, douloureux à la pression.

Au bout de neuf jours de cet état, la mort survint (quatorze jours après l'injection) dans le coma avec dyspnée violente. (JOURDANET).

L'Autopsie ne put être faite.

L'alcoolisme avait probablement affaibli les moyens de défense de l'organisme, qui n'a pu résis-

ter à une dose de 90 centigrammes de néo-salvarsan. Le tableau qu'a présenté le malade n'est pas celui des formes méningo-encéphaliques. Ici l'évolution a duré treize jours sans symptômes bruyants, sans céphalée ni convulsions, ni coma précoce. L'érythème scarlatiniforme desquamant est une preuve de l'origine toxique des accidents.

Observation 9. — HIRSCH (*Münch. Med. Wochenschr.*, n° 30, 1912, p. 1666).

Il s'agit d'un jeune homme, robuste, ayant un chancre de la verge depuis quatre semaines. Le 1^{er} juillet 1911, on lui fait une injection intraveineuse de 50 centigrammes de salvarsan. La température monte le soir à 38 degrés; il a, en plus, des vomissements.

12 juillet. — Après une nouvelle injection de 50 centigrammes de salvarsan, la température s'élève rapidement à 40 degrés et s'accompagne de diarrhée, de vomissements, de douleur épigastrique, de sécheresse de la gorge. On note un léger ictère et une augmentation de volume du foie. L'urine contient une certaine quantité d'albumine.

Le troisième jour après l'injection, ces troubles s'étaient amendés, lorsque le malade fut pris de crises de tremblement généralisé, surtout marqué aux jambes. Les vomissements reparaissent, le pouls devient incomptable, la respiration stertoreuse; trois ou quatre accès épileptiformes graves surviennent rapidement, et le malade meurt malgré les injections d'huile camphrée et de sérum, deux heures après le premier accès (BURNIER).

L'autopsie a été refusée.

Malgré l'absence d'autopsie, cette observation présente un grand intérêt en raison de la lumière qu'elle peut jeter sur la pathogénie des accidents graves après l'administration du 606. Il y a une ressemblance frappante entre le tableau clinique présenté par le malade de HIRSCH et la symptomatologie typique de l'intoxication arsénicale aiguë habituelle. En effet, les accidents éclatent ici peu de temps après la seconde injection de salvarsan ; ils sont caractérisés par de la *diarrhée*, des *vomissements*, de la douleur épigastrique, de la *sécheresse de la gorge*. L'ictère et l'albumine témoignent de l'atteinte de la cellule hépatique et de l'épithélium rénal. Le pouls devient incomptable, la respiration stertoreuse, et le malade meurt le troisième jour après quelques crises convulsives. C'est ainsi que meurent les personnes empoisonnées par l'arsenic. Rien ne manque dans la symptomatologie, pas même l'amélioration passagère du deuxième ou troisième jour, connue depuis si longtemps, et constatée sur de nombreux sujets, en particulier chez le Duc de Praslin, dont l'histoire est relatée dans tous les traités de toxicologie.

Observation 10. — QUEYRAT (*Bull. de la Soc. franç. de Derm. et de syph.*, séance du 1^{er} février 1912).

Homme de vingt-quatre ans, très musclé, de forte taille, vigoureux, sans autre tare organique qu'un chancre doublé depuis dix jours. On lui injecte 60 centigrammes de 606,

dilués dans 250 centimètres cubes de sérum ; la durée de l'injection est de six minutes. Les urines sont normales.

L'injection n'est suivie d'aucun incident, ni céphalalgie, ni diarrhée, ni vomissements, pas de température. Le malade, très gai, mange deux tablettes de chocolat, malgré la défense absolue du médecin. Cinq heures après l'injection, il se plaint subitement de malaises, pousse des gémissements, il est très congestionné et râle. On lui fait des injections d'éther, des tractions rythmées de la langue ; tout est inutile, il est mort. Tout se passe en moins de cinq minutes (DREYFUS).

Autopsie (résumée d'après WECH-ELMANN).

Congestion intense de tous les viscères. Sur le bord antéro-interne du rein droit se trouve une affusion sanguine, ayant les dimensions d'une pièce de deux francs. L'organe entier contient des hémorragies nombreuses. Les coupes microscopiques montrent des vaisseaux très dilatés dans les glomérules, entre les tubes contournés et les tubes droits.

Forte desquamation de l'épithélium des tubes contournés ; les cellules détachées oblitèrent la lumière de ces tubes.

Sept autres malades injectés en même temps, et avec la même solution, ne présentèrent que les réactions habituelles.

Il n'y a aucun doute que la mort a été provoquée par le salvarsan. Aucune faute technique, aucune contre-indication n'a pu être relevée. Ce cas montre nettement que le salvarsan peut provoquer, très exceptionnellement il est vrai, la mort subite à la suite d'une *seule* injection. Les phénomènes qui ont précédé la mort n'ont jusqu'à présent jamais été

observés sur d'autres malades. Les lésions trouvées à l'autopsie sont celles qu'on a observées maintes fois chez des sujets morts par le 606. Elles se ramènent à une congestion intense de tous les organes : cerveau, foie, rate, reins, avec même des ecchymoses.

Parmi les dix observations qui précèdent, nous pourrions éliminer deux : les cas de DE BEURMANN et d'ASSMANN, comme étant dues à des fautes de technique, les injections n'ayant pas été suffisamment espacées. Pour les huit autres, nous n'avons pu relever aucune faute technique, ni aucune contre-indication. Les injections ont été faites suivant les règles habituelles ; les malades étaient tous jeunes et vigoureux, sans tares organiques. Dans deux cas seulement, il semble que certaines conditions aient pu favoriser l'intoxication. Le malade de TREMBUR s'était livré à des exercices violents deux jours avant son injection ; mais l'influence qu'a pu exercer la fatigue sur les accidents ultérieurs n'est pas très évidente. Le malade de LÉVY, le seul traité avec du néo-salvarsan, était un alcoolique ; mais l'examen clinique le plus minutieux n'avait permis de découvrir la moindre tare organique. Malheureusement on n'a pas pu vérifier par l'autopsie les résultats de l'examen clinique. Il est donc logique de rendre le salvarsan responsable des accidents auxquels ont succombé les malades.

CHAPITRE II

SYPHILIS SECONDAIRE

Section A. — Syphilis secondaire active

I. — MANIFESTATIONS CUTANÉES ET MUQUEUSES

Observation 11. — B. FISCHER (*Munch. Med. Woch.*, n° 34, 1911, p. 1803).

Le Dr S..., âgé de quarante ans, médecin très estimé, prie le professeur FISCHER d'aller le voir le 26 mars 1911.

Il a une éruption maculeuse, mélangée de quelques papules sur le tronc et les membres.

Une tuméfaction ganglionnaire indolente, nettement visible en arrière et au-dessous de l'angle de la mâchoire du côté droit fait supposer qu'il doit s'agir d'une syphilis. Comme accident primaire, on trouve une ulcération, recouverte de croûtes épaisses sur la cloison nasale du côté droit, nettement visible au spéculum. Le diagnostic de syphilis est confirmé le lendemain, grâce à une réaction de Wassermann positive. Comme il n'existait aucune contre-indication tirée soit de l'anamnèse, soit de l'examen somatique, on fait le soir du 28 mars, une injection intra-veineuse de 0 gr. 40 de Salvarsan dans 200 centimètres cubes de liquide. A part

un frisson modéré et des vomissements intenses et répétés, l'injection est bien supportée. Le lendemain, l'éruption présente une réaction de Herxheimer, puis rétrocede rapidement et disparaît en quelques jours en ne laissant que quelques tâches pigmentaires. L'accident primaire guérit presque aussi vite, après avoir été le siège, pendant les deux premiers jours qui suivent l'injection, d'une sécrétion abondante qui est considérée également comme une réaction de Herxheimer.

L'adénopathie rétrocede aussi, peut-être un peu plus lentement. Malgré cette guérison rapide, on conseille cependant au malade, étant donné le siège de l'accident primaire faisant craindre une neuro-récidive possible, de faire suivre l'injection de Salvarsan d'un traitement mercuriel.

Il commence au début du mois d'avril une série de frictions, qui sont bien supportées à part un peu de stomatite. Par contre, on est obligé de renoncer à la tentative de donner en même temps de l'iodure de potassium pendant la seconde moitié de la cure mercurielle, parce que le malade réagit par une tuméfaction intense de la muqueuse pharyngée et laryngée qui rend la respiration difficile. Après la fin d'une série de trente frictions, le professeur FISCHER recommande de faire une seconde injection de Salvarsan. Elle est faite, quarante jours après la première injection, cinq jours après la dernière friction, le soir du 6 mai à la dose de 0 gr. 40 dans 200 centimètres cubes de liquide. Cette seconde injection est d'abord mieux tolérée que la première.

Le malade reste au lit le lendemain par prudence et se sent très bien après un petit vomissement. Le jour suivant, il se trouve également bien, et dans l'après-midi donne des

consultations. Le lendemain matin, le professeur FISCHER est appelé auprès de lui : il était tombé gravement malade dans la nuit. A l'arrivée du médecin, le malade réagit encore un peu aux appels, donnant les mains, essayant de répondre à des questions, cependant il ne peut y réussir. Il commence des phrases, mais il s'embrouille aussitôt et divague. D'autre part, il est en proie à une agitation motrice continuelle, surtout localisée aux muscles du cou, de la face, ainsi qu'aux bras et aux mains. La perte de connaissance s'accroît dans le courant de la journée. Dans l'après-midi, après une crise d'agitation passagère, pendant laquelle on avait de la peine à le tenir au lit, le malade tombe dans un coma profond. Une saignée n'amène aucune amélioration ; un bain suivi d'enveloppement ne réussit pas mieux. (A noter que la réaction de Wassermann faite avec le sang retiré donne un résultat négatif). Le coma continue ; le malade perd ses urines. La respiration revêt le rythme de Cheyne-Stokes ; le soir une raideur prononcée de la nuque et du dos apparaît.

Le pouls, qui était resté bon jusqu'à présent, devient mauvais et nécessite des injections d'huile camphrée. La température, normale jusque-là, monte dans le courant de la nuit à 40° et le lendemain matin à 5 h. 1/4 la mort arrive au milieu de symptômes de collapsus cardiaque.

Autopsie, faite le jour même, 12 h. 3/4 après la mort.

Encéphale. — Opacité légère des méninges molles au niveau des lobes frontaux et pariétaux des deux côtés. De plus à gauche, un point circonscrit des méninges présente un épaissement marqué, blanc grisâtre, de la dimension d'une pièce de un franc. Les espaces sous-arachnoïdiens

contiennent de la sérosité limpide, plutôt abondante. Les vaisseaux de la pie-mère sont injectés. Les circonvolutions ne sont pas aplaties. Les vaisseaux de la base ont des parois souples partout, et contiennent du sang liquide. Les méninges molles de la base sont souples et transparentes.

La substance cérébrale et notamment la substance blanche est remarquablement ramollie.

La substance grise a une couleur plutôt brunâtre; elle est partout d'épaisseur normale et ne présente nulle part des hémorragies. Les vaisseaux paraissent assez injectés. Au voisinage de la commissure antérieure, le noyau lenticulaire droit présente une ponctuation brun-rougeâtre.

A l'examen *microscopique*, la pie-mère montre au niveau du lobe frontal un léger épaissement hyalin, sans infiltration cellulaire. Les vaisseaux pie-mériens ne montrent aucune altération, à part un léger gonflement œdémateux des parois.

Les cellules ganglionnaires ont très souvent leur noyau très faiblement coloré ou pas du tout; dans leur protoplasma, on trouve principalement des amas de granulations graisseuses. Les espaces péri-vasculaires sont en maints endroits remplis par un exsudat séreux; on y trouve aussi fréquemment des globules rouges. Au niveau des ganglions cérébraux de la base se trouvent de petites hémorragies circonscrites: au centre, un petit vaisseau, entouré d'une zone de substance cérébrale nécrosée et autour, un cercle formé de globules rouges. En maints endroits aussi, les parois vasculaires et les espaces péri-vasculaires sont traversés par de nombreux leucocytes polynucléaires, le maximum de ces lésions siégeant encore au niveau des ganglions de la base.

Reins. — La substance corticale est de couleur gris-jau-

nâtre, tuméfiée et molle. L'épithélium des tubes contournés est en desquamation en maints endroits; les cellules sont gonflées et sans noyau sur de grandes étendues. Le tissu conjonctif présente par places un léger gonflement œdémateux; il n'y a pas d'infiltration cellulaire. Les glomérules ne présentent aucune altération. Les parois vasculaires sont intactes. En somme dégénérescence aiguë des deux reins.

Foie. — Volume normal; consistance un peu molle. Coloration jaune pâle sur la surface de section. Au microscope, nombreux foyers d'infiltration par des cellules embryonnaires autour des branches de la veine porte. Les lobules sont en partie irrégulières et de dimensions variables. Nombreux amas graisseux à grosses et petites gouttelettes dans les cellules hépatiques, surtout dans les portions périphériques des lobules. Les noyaux sont nettement colorés partout.

La *rate*, un peu molle, ne présente rien de particulier.

Poumons assez fortement adhérents au sommet et en arrière. De la surface de coupe s'écoule partout de la sérosité sanguinolente spumeuse assez abondante. Pas traces d'hépatisation.

Le *cœur* a les dimensions du poing du cadavre. Le myocarde est de couleur brun-jaunâtre, très mou. Au microscope, petits et grands amas de granulations graisseuses.

L'estomac est vide; la muqueuse de couleur rouge-grisâtre. Au niveau du cardia un certain nombre de petites ecchymoses. La muqueuse de l'intestin grêle contient également ça et là de petites ecchymoses; pas d'autres lésions.

La *vessie* contient quelques gouttes d'une urine claire;

quelques ecchymoses au niveau du trigone vésical. Quelques ecchymoses également dans la muqueuse rectale.

En résumé, une leptoméningite légère, une encéphalite hémorragique aiguë, dégénérescence parenchymateuse intense des deux reins, dégénérescence graisseuse du foie avec cirrhose commençante, des ecchymoses de l'estomac et de l'intestin, etc.

Il ne semble pas possible de nier la relation de cause à effet entre l'administration du 606 et les accidents mortels qui l'ont suivie. En raison de l'existence d'une leptoméningite, on pourrait discuter ici l'hypothèse d'une réaction de Herxheimer à laquelle se rallie d'ailleurs FISCHER, après avoir rejeté l'idée d'une intoxication arsenicale. Pour lui il ne peut s'agir d'un empoisonnement par l'arsenic pour deux raisons :

1^{re} Le fait que la première injection avait été bien supportée ;

2^o Un intervalle de deux jours s'était écoulé entre l'introduction du remède dans l'organisme et le début des accidents. Cette sorte d'incubation ne s'observe pas lorsqu'on injecte des poisons dans le sang.

Cependant la réaction de Herxheimer est loin d'expliquer toutes les particularités du cas. On peut, en effet, faire de sérieuses objections à cette manière de voir :

1^o La réaction de Herxheimer apparaît peu de temps après l'injection. Dans le cas particulier elle

s'était montrée le lendemain même de la première injection, et ne s'était pas accompagnée de symptômes cérébraux ;

2° La réaction de Herxheimer n'est que l'irritation de lésions syphilitiques préexistantes. Elle ne peut donc être invoquée pour expliquer des lésions dans des organes tels que les reins, le foie, le cœur, qui n'étaient le siège d'aucune altération spécifique.

Ces lésions, caractérisées par une dégénérescence parenchymateuse aiguë des reins, une dégénérescence graisseuse du foie et du cœur, des ecchymoses de l'estomac et de l'intestin sont des lésions éminemment toxiques. Elles s'observent dans les empoisonnements aigus et suffisent à elles seules pour affirmer la mort par intoxication.

Le fait que les troubles se sont montrés deux jours et demi après l'injection n'est pas un argument suffisant pour faire rejeter le diagnostic d'intoxication. C'est le propre du salvarsan de manifester ses effets toxiques après une période d'incubation d'une durée de deux à trois jours ; nous aurons l'occasion de le constater pour ainsi dire à chaque pas. L'explication n'en a pas encore été donnée, mais le fait d'observation est là.

Si maintenant nous recherchons les circonstances qui ont pu favoriser cette intoxication, nous trouvons une cirrhose hépatique commençante qui a pu diminuer dans une certaine mesure l'activité fonctionnelle du foie et le rendre incapable d'emmagasiner la totalité du 606 injecté. Ne s'étant encore

manifestée par aucun symptôme clinique, cette cirrhose n'aurait pu constituer une contre-indication à l'emploi du 606.

Observation 12. — HAMMER (*Munch. Med. Wochenschr.*, n° 30, 1912, p. 1617).

Un homme âgé de vingt ans, présente au mois de janvier 1911 un chancre induré du prépuce. La réaction de Wassermann est fortement positive. Le 17 janvier 1911, on lui fait une injection intra-veineuse de 60 centigrammes de salvarsan à la suite de laquelle sa température monte jusqu'à 39°. Le 20 juin, apparaît la roséole : nouvelle injection de 60 centigrammes de 606, suivie d'élévation de la température allant jusqu'à 38°4. Le malade fait ensuite une cure par des frictions mercurielles. Au mois de novembre 1911, on lui fait faire encore 30 frictions pour une éruption syphilitique. Encore 12 frictions au mois de février 1912 pour un « enrouement ».

Le 21 mars 1912, le malade rentre à l'hôpital pour des plaques muqueuses et une laryngite. La réaction de Wassermann est fortement positive. Le 25 mars, on fait une injection intra-veineuse de 60 centigrammes de salvarsan, qui se passe sans incidents, sauf une diarrhée légère. Le malade est ensuite traité par 18 frictions mercurielles, puis le 12 avril il reçoit une nouvelle injection intra-veineuse de 60 centigrammes de salvarsan sans aucun trouble immédiat.

Le 14 avril, à 4 heures du soir, le malade devient agité, la température atteint 38°1, le pouls est à 140. Il existe un fort tremblement des membres supérieurs et des sueurs profuses.

Le 15 avril, on note des vomissements, de la somnolence

et trois accès épileptiformes. L'urine contient des traces d'albumine, quelques hématies et leucocytes, quelques cylindres. Le malade meurt le 15 avril 1912 à 4 heures du soir, trois jours après sa dernière injection de 606.

A l'autopsie, on trouve une leptoméningite chronique, de nombreuses *hémorragies* miliaires de la substance blanche du cerveau, une endocardite et une endartérite chroniques (l'aorte était très rétrécie), une hyperplasie du cœur.

Il y a une analogie frappante, clinique et anatomique entre ce cas et le précédent. La mort est due encore à l'encéphalite hémorragique chez un sujet ayant une leptoméningite chronique.

Cette observation est intéressante à plus d'un point de vue :

1° Un malade, qui a un moment donné supporte bien les injections de 606, peut plus tard devenir intolérant envers le médicament, à tel point que son administration peut lui être fatale. S'agit-il d'une « sensibilisation » proprement dite, c'est-à-dire y a-t-il un rapport étroit entre les injections antérieures bien supportées et celle qui déclenche les accidents, ou bien l'intolérance envers le 606 n'est-il pas la résultante de modifications organiques ou fonctionnelles dépendant de causes variées ?

2° Ce cas est un de ceux qu'on peut expliquer par une réaction de Herxheimer des centres nerveux.

Dans cette hypothèse, la leptoméningite qui n'existait probablement pas l'année précédente, lorsque le malade reçut 2 injections de 606, serait la cause du

changement d'état profond qui fit que le salversan ne put être supporté.

Mais l'apparition tardive des accidents est contraire à cette interprétation.

3° Les lésions cardiaques constatées à l'autopsie ont-elles joué un rôle dans les phénomènes qui ont caractérisé la maladie? Nous ne le pensons pas. Ces phénomènes d'intolérance n'ont pas eu pour point de départ des accidents cardiaques.

La symptomatologie a été absolument celle des autres cas de mort chez des sujets robustes, jeunes, sans tares organiques, où prédominent les phénomènes nerveux et que les auteurs attribuent suivant les cas à une réaction de Herxheimer, à des toxines microbiennes introduites avec l'eau distillée, ou à une intoxication arsenicale.

Observation 13. — M. BALZER et M^{lle} CONDAT (*Bull. de la Soc. franç. de Dermat. et de Syph.*, séance du 4 janvier 1912).

Un homme de trente-quatre ans est atteint de chancre spécifique de la barbe et d'accidents secondaires du pharynx; on ne trouve pas sur lui d'autres tares organiques. Une première injection intra-veineuse de 0 gr. 30 d'arséno-benzol s'accompagne de fièvre, de nausées passagères, et améliore les lésions. Une deuxième injection de 0 gr. 30 faite sept jours après ne s'accompagne d'aucune réaction. Mais quatre jours plus tard apparaissent du subdélire, des gémissements, de la dysphagie, de la carphologie, une inégalité pupillaire. Une ponction lombaire permet de

retirer un liquide clair, mais albumineux et ne renfermant que de rares éléments figurés. Puis, on constate une raideur plus grande de la nuque et du dos, des convulsions épileptiformes ; le malade entre dans le coma et meurt trois jours après le début des accidents, sept jours après sa seconde injection. Une ponction lombaire faite au moment des crises épileptiformes, ne donna toujours qu'un liquide pauvre en éléments figurés, mais ce liquide renfermait une forte proportion d'arsenic, quantité moins grande cependant que celle que contenaient le sang et l'urine (BURNIER).

Pas d'autopsie.

Il est à remarquer que neuf autres malades furent injectés en même temps que le précédent et ne présentèrent aucun accident.

L'évolution clinique des accidents qui ont amené la mort du malade de M. BALZER et M^{lle} CONDAT se rapproche beaucoup des phénomènes constatés par FISCHER chez le malheureux médecin qu'il a soigné. Le diagnostic de méningo-encéphalite aiguë est donc parfaitement justifié. Il aurait été intéressant de savoir s'il y avait en même temps une leptoménigite chronique. Il est à regretter que l'autopsie n'ait pu être faite.

Observation 14. — LE DUIGOU (RAVAUT) (*Bull. de la Soc. Méd. des Hôp.*, séance du 17 nov. 1911, p. 367)

Malade, âgé de vingt ans, sans tares, atteint de syphilis secondaire (papules, plaques muqueuses de la bouche).

Traitement antérieur : vingt injections d'hectargyre B., et pilules de proto-iodure. Les accidents disparaissent, mais

reparaissent un mois après ; on fait alors trois piqûres de huit gouttes d'huile grise. Interruption de quinze jours, puis 606.

Première injection intra-veineuse de 0 gr. 40. Quelques vomissements et légers mouvements fébriles, mais, vingt-quatre heures après, tout est normal.

Deuxième injection intra-veineuse de 0 gr. 40 sept jours après. Malaise, fatigue, diarrhée, pâleur de la face les jours suivants. Trois jours après la seconde injection : délire, mouvements désordonnés, bouche sanglante. Crise épileptiforme, collapsus, vomissements noirâtres, pouls à 120, mort.

Autopsie. — Putréfaction cadavérique très accentuée. Congestion intense de tous les organes, surtout du tube digestif, du poumon, de la rate, du cerveau qui présente un piqueté hémorragique et en certains points de véritables ecchymoses.

Encore un cas d'encéphalite hémorragique qui a suivi la seconde injection de 606, faite pourtant, ainsi que la première avec des doses modérées de Salvarsan. On ne peut relever aucune faute de technique.

Observation 15. — BUSSE ET MÉRIAN (*Munch. Med. Wochenschr.*, n° 43, 1912).

Une jeune fille de dix-huit ans vient avec des plaques muqueuses et des ulcérations des grandes lèvres. En octobre 1911 elle avait eu déjà des lésions génitales. Les urines sont normales. On lui fait faire 30 frictions mercurielles à

5 grammes. Les ulcères guérissent lentement. Après sa sortie de l'hôpital surviennent des maux de gorge; les ulcérations génitales réapparaissent. Le palais, la luette et la paroi postérieure du pharynx sont très rouges. L'urine est claire et ne contient pas d'albumine.

Le 19 août 1912, on lui fait une injection intra-veineuse de 0 gr. 60 de néo-salvarsan; tout se passe sans incidents.

Le 27 août, on fait une nouvelle injection de 0 gr. 60 de néo-salvarsan.

Le 29 août, la malade se plaint de céphalée, les conjonctives sont ictériques; les mains sont agitées d'un léger tremblement, puis des convulsions cloniques et toniques apparaissent dans tout le corps; les crampes se renouvellent le lendemain; la malade est sans connaissance; les pupilles sont rétrécies: il existe de la dyspnée et de la cyanose; le pouls est régulier; les vomissements se succèdent; l'urine contient une telle quantité d'albumine qu'elle se prend en masse avec le réactif.

La mort survient le soir du 31 août, au milieu des signes d'une cyanose très marquée.

Autopsie. — On trouva de nombreuses hémorragies, des foyers de ramollissements et thromboses dans la substance blanche du cerveau, surtout dans le corps calleux et dans les cornes postérieures des deux ventricules latéraux, le droit en particulier; des hémorragies de la substance blanche et grise de la moelle. Le myocarde était dégénéré, présentant de nombreuses hémorragies et une grande destruction des noyaux, comme dans la myocardite interstitielle au début. Le parenchyme rénal était dégénéré avec prolifération et desquamation de l'épithélium des glomérules. La

rate présentait des hémorragies et des foyers de nécrose au début (BURNIER).

Mort par encéphalite hémorragique avec néphrite aiguë et atteinte légère du foie. Le néo salvarsan ne semble pas avoir été moins nocif que le salvarsan.

Observation 16. — TROISFONTAINE (*Bull. de la Soc. franç. de Derm. et de Syph.*, séance du 6 juin 1912).

Il s'agit d'un homme de vingt-quatre ans, présentant une syphilis secondaire. On lui fait une injection intra-veineuse de 0 gr 50 de salvarsan, suivie de vomissements. Quelques jours après, 2 injections d'huile grise. Huit jours plus tard, nouvelle injection intra-veineuse de 0 gr. 50 de salvarsan. Pendant les deux jours qui suivent, surviennent des vomissements, de la céphalée, des accès de vertiges; le troisième jour le malade est pris d'une attaque épileptiforme; de plus il est cyanosé. La mort arrive dans le coma le quatrième jour après l'injection.

A l'autopsie, on trouva une congestion intense des centres nerveux. Nécrose épithéliale grave des tubes contournés des deux reins

Observation 17. — WECHSELMANN (*Über die Pathogenese der Salvarsantodesfælle*, p. 4).

Marie S..., âgée de vingt-cinq ans, entre à l'hôpital le 26 février 1912. Elle a toujours été bien portante; elle ignore son infection et est restée non traitée. Elle présente à son entrée une éruption généralisée à petites papules, des plaques muqueuses amygdaliennes. La réaction de Wassermann est très fortement positive. Depuis quinze jours elle a

de la céphalée, de l'insomnie, des bourdonnements d'oreille à gauche. Les oreilles et les yeux sont normaux, à part un nystagmus qui remonterait à six ans et qui existerait aussi chez une sœur. Urines normales. La ponction lombaire, faite le 27 février, révèle une hypertension colossale : le liquide s'écoule en jet ; il renferme quelques cellules, pas d'albuminé ; la réaction de Wassermann est négative.

Le 1^{er} mars, la malade a des vomissements ; du 6 au 18 mars elle fait des frictions quotidiennes à la dose de 4 grammes. Le 12 mars, elle reçoit 0 gr. 10 de salvarsan en injection intra-veineuse alcaline. Elle le supporte sans réaction ; température 37°6, le lendemain 38°, puis tout à fait normale.

Le 18 mars, 0 gr. 20 de salvarsan. La température monte aussitôt à 40°3 ; la malade a de la céphalée et des vomissements, de l'angine et de la tuméfaction des ganglions du cou. On administre 0 gr. 30 de pyramidon, qui fait tomber la température lentement ; le matin du 20 mars elle est à 36°4.

Le même jour, à 6 heures du soir, surviennent brusquement des convulsions généralisées avec morsure de la langue. Les pupilles très dilatées ne réagissent pas ; coma, dyspnée intense sans cyanose, trismus et raideur des extrémités.

Le 21 mars, on songe à faire une trépanation, mais comme il n'existait aucun symptôme d'hypertension intra-cranienne, on y renonce. Le pouls était à 120, dépressible. On fait une saignée de 200 centimètres cubes et on injecte 300 centimètres cubes de sérum.

La malade est dans le coma le plus absolu ; pas de raideur de la nuque, ni des membres ; les réflexes sont conservés ; la respiration est libre, mais gémissante. Température rec-

tale 40°7. Réflexe cornéen faible ; les pupilles sont moyennement dilatées, la droite plus que la gauche et réagissent bien. La motilité ne peut être explorée. Le nerf optique est légèrement hyperhémie, les veines sont un peu sinueuses, très sombres ; cyanose de la rétine ; pas d'hémorragie, pas d'iritis. L'incontinence d'urine n'a pas été observée. Par le cathétérisme on retire de la vessie une petite quantité d'urine, très riche en albumine, et qui renferme de très nombreux cylindres granuleux et des éléments figurés. L'état de la malade ne se modifie pas et elle meurt à 5 heures du soir. le 21 mars, trois jours après sa seconde injection. Le liquide retiré par ponction lombaire un peu avant la mort se coagule spontanément « comme de la gélatine ». Il renfermait une grande quantité d'albumine, de nombreuses cellules (8 lymphocytes pour 1 leucocyte) et donnait un Wassermann très positif.

Autopsie.

Encéphale. — La dure-mère adhère fortement à la voûte crânienne dans sa partie postérieure. Les veines et les sinus sont distendus par le sang. La surface intérieure de la dure-mère est recouverte d'hémorragies artérielles irrégulières en stries. Ces hémorragies ont une couleur rouge clair.

Les *méninges molles* sont bien transparentes partout jusqu'à la région comprise entre les nerfs optiques et les tractus olfactifs en avant du chiasma. Les veines sont distendues par du sang. La substance cérébrale est de consistance plutôt ferme et ne présente rien de particulier. L'examen microscopique ne révèle nulle part des lésions inflammatoires. Les artères de la base sont uniformément

épaissies, de couleur bleu-rougeâtre ; on voit des hémorragies dans les méninges des deux côtés des pédoncules cérébraux.

Moelle. — Les émergences des nerfs présentent partout des hémorragies récentes, qui s'étendent jusqu'entre les vertèbres. Les vaisseaux de la moelle sont distendus. Les méninges molles sont un peu ternies à la partie moyenne et supérieure de la moelle dorsale. La substance nerveuse est plutôt ferme, et ne présente rien d'anormal.

Le liquide céphalo-rachidien n'est pas accru. Adhérences fermes entre la dure-mère et la pie-mère à la partie postérieure de la moelle.

Cœur. — Le myocarde est de couleur gris brun-jaunâtre, et présente de très nombreuses taches mal limitées, de couleur rouge foncé, d'un diamètre de 1 millimètre environ. Audessous de l'endocarde du ventricule gauche se trouvent des taches rouges confluentes. Valvules intactes.

Poumons — Congestionnés, quelques foyers d'atélectasie.

Estomac. — La muqueuse est un peu tuméfiée. A la partie supérieure des replis on voit des hémorragies étendues, de couleur rouge clair, constituées par la confluence de petits foyers.

Intestin. — Dans le gros intestin se voient, disséminées un peu irrégulièrement, mais surtout sur les valvules, des hémorragies irrégulières, sur lesquelles la muqueuse fait défaut par places. Les follicules sont un peu tuméfiés.

Rate. — Rien de spécial.

Foie. — Un peu hypertrophié, consistance un peu molle.

Les reins sont plutôt gros, de couleur gris-rougeâtre. Configuration intérieure indistincte. La capsule facilement

détachable, montre sur sa surface intérieure quelques hémorragies ayant les dimensions d'une tête d'épingle. L'examen histologique révèle une néphrite parenchymateuse et interstitielle subaiguë.

Examen chimique :

	Recherche de l'arsenic	Recherche de mercure
Reins.....	Nettement posit.	Très nettement posit.
Cerveau.....	Nettement posit.	Très légères traces.
Contenu intestinal.....	Traces d'arsenic	Négatif.

Liquide céphalo-rachidien contient 0,05 o/o d'As.

En résumé : adhérences de la dure-mère au crâne, congestion et hémorragies sur sa surface intérieure. Hémorragies dans les méninges de la base. Épaississement des artères de la base ; hémorragies à l'émergence des racines médullaires ; hémorragies sous-endocardiques de la muqueuse stomacale, du gros intestin. Néphrite parenchymateuse et interstitielle subaiguë avec hémorragies.

Cette observation nous montre quelques particularités intéressantes à signaler :

1° D'abord les accidents évoluent en deux périodes. Dans une première phase qui commence aussitôt après l'injection, on observe de l'élévation de la température à 40°3, de la céphalée, des vomissements, de l'*angine*, de la tuméfaction des ganglions du cou. Après une accalmie ayant duré presque deux jours apparaissent les accidents de la seconde période, convulsions et coma avec les signes

d'une néphrite aiguë et évoluent vers la mort comme dans beaucoup de cas. Étant donné qu'on avait constaté des plaques muqueuses amygdaliennes, et que la malade souffrait de céphalées avant l'injection, on est tenté d'interpréter l'angine, la tuméfaction des ganglions du cou, l'exacerbation de la céphalée, qui ont suivi de près la seconde injection comme une réaction de Herxheimer. Après la disparition de cette réaction, les phénomènes de la seconde période apparaissent et revêtent tous les caractères de l'intoxication par le salvarsan ;

2° Il est frappant de voir qu'une dose aussi faible de 606, donnée avec les précautions les plus minutieuses, ait pu être nuisible. Pourrait-on supposer que la mise en liberté d'endotoxines ait renforcé l'action nocive du salvarsan, comme le pense FISCHER pour son cas ? La néphrite interstitielle légère préexistante a pu aussi favoriser dans une certaine mesure l'apparition des accidents en s'opposant à l'élimination du 606 sous l'influence de l'irritation résultant de son contact. Ce sont là des hypothèses seulement. L'idiosyncrasie n'est pas admissible, la première injection ayant été bien supportée.

Observation 18. — GENNERICH (*Praxis der Salvarsanbehandlung*, p. 20).

Le malade contracte la syphilis en janvier 1912. Le chancre guérit et il n'existe pour le moment que des manifestations secondaires. Du 9 mai au 6 juin, on lui fait 5 injections de calomel. Après la cinquième injection apparaît une stomatite

et on est obligé de suspendre le mercure du 25 mai au 6 juin. En même temps on note un peu d'albumine dans les urines. Le 3 juin, le malade reçoit 50 centigrammes de néo-salvarsan en injection intra-veineuse ; le 5 juin, seconde injection de 90 centigrammes ; le 7 juin, troisième injection de 1 gr. 08. Environ sept heures après cette dernière survient une élévation thermique jusqu'à 38°5. Le lendemain matin, la température est normale, mais l'état général est plutôt mauvais. A 4 heures de l'après-midi, le malade est pris de convulsions avec perte de connaissance. On fait une saignée et des injections de sérum physiologique toutes les trois heures. Il devient un peu moins obnubilé. Le surlendemain matin, 9 juin, les convulsions réapparaissent ; il se cyanose et meurt malgré la respiration artificielle.

Autopsie. — Thrombose de la veine cubitale gauche ; embolie de l'artère pulmonaire. Pas de lésions cérébrales importantes. Dégénérescence parenchymateuse intense de l'épithélium rénal (WECHSELMANN).

Il s'agissait d'un homme dont les reins étaient touchés ; on le savait par la présence de l'albumine dans les urines. Il était donc susceptible de mal supporter le salvarsan. Malgré cela on lui injecte en trois fois 2 gr. 50 de néo-salvarsan en cinq jours. Des accidents éclatent et il meurt deux jours après son injection.

Les symptômes observés rappellent de près le tableau de l'urémie, mais ils se rapprochent aussi des phénomènes provoqués par le salvarsan chez des sujets n'étant certainement pas urémiques. Comme

le pense GENNERICH, il s'agirait ici d'un cas d'intoxication par rétention du salvarsan à la faveur d'une insuffisance fonctionnelle du rein, aggravée par le médicament. A l'autopsie, à part la néphrite parenchymateuse intense on a constaté une thrombose de la veine cubitale gauche et une embolie de l'artère pulmonaire. Ces lésions ne jettent pas de lumière sur l'évolution clinique du cas et ne méritent par conséquent pas l'importance qu'on pourrait leur attribuer.

En résumé, mort par néphrite aiguë et rétention de substance toxique chez un sujet avec une tare rénale antérieure, injecté à trop haute dose.

Observation 19. — DR. ST. DE D. (EHRLICH, *Abhandlungen über Salvarsan*, Band II, p. 587).

Jeune homme de dix-sept ans, ayant eu un chancre mou en 1909.

Quatorze jours après un coït apparaissent au mois de février 1911, deux ulcérations : l'une sur la face interne du prépuce, l'autre à la racine de la verge. A l'examen, on trouve une roséole à larges taches, de la polyadénopathie, des plaques muqueuses du scrotum, du gland, des amygdales.

Les chancres sont moitié guéris. La réaction de Wassermann est négative. On ordonne des frictions à 4 grammes.

Le 19 juin, on administre 30 centigrammes de salvarsan, qui provoque de la fièvre et des maux de tête.

Le 28 juin, la roséole est encore perceptible : toutes les autres manifestations on disparu.

Le 3 juillet, on injecte 5 centigrammes de calomel ; le 5, bain sulfureux ; le 10, vingt-quatrième friction et en plus

5 centigrammes de calomel ; le 13, bain de lumière et vingt-septième friction.

Enfin, le 14 juillet 1911, dans l'après-midi, on injecte 30 centigrammes de salvarsan dans les veines.

L'injection est suivie de vomissements, de frissons et de céphalée.

Le 15 juillet, le malade se plaint de maux de tête, prétend aussi avoir vomi. Il se lève, mais se recouche peu après à cause de ses douleurs de tête. Il paraît un peu pâle.

Le 16 juillet, il a de la céphalée violente dans la région frontale ; il prétend encore avoir vomi. On lui donne de la phénacétine et on applique la vessie de glace. Vers midi, nausées intenses ; il a une défaillance au cabinet. Pouls à peine perceptible. On injecte de l'huile camphrée. A 4 h. 30 du soir il se plaint de céphalée violente. Il tient le cou rigide et paraît éprouver des douleurs plus violentes lors des mouvements. Claquement des dents ; traits tirés ; pouls petit, ralenti, 60 à la minute. Huile camphrée.

A 8 h. 30, son état s'est aggravé un peu ; il divague. Le pouls est plus fort, à 58-60.

Le 17 juillet, le malade meurt à midi 40, un peu moins de trois jours après sa seconde injection.

Autopsie. — Hémorragies sous-péricardiques.

Congestion intense de tous les organes et tuméfaction des follicules du pharynx, de la rate, de la muqueuse intestinale. Hypertrophie très prononcée des ganglions lymphatiques inguinaux et des ganglions rétro-péritonéaux.

Hyperémie du cerveau et des méninges, avec aspect très légèrement terni de ces dernières. Dégénérescence graisseuse légère du myocarde, sclérose légère de l'aorte, congestion

passive des poumons. Hémorragies dans les muqueuses gastrique et duodénale.

Dégénérescence graisseuse et légère inflammation du foie. Reins congestionnés et atteints de dégénérescence graisseuse.

Adhérences pleurales bilatérales ; vieille tuberculose du poumon droit et des ganglions bronchiques. Hydrocéphalie interne,

Ce cas n'est pas comparable aux précédents :

1° Les accidents éclatent peu de temps après l'injection. Il n'y a donc pas de période latente pendant laquelle le sujet ne se plaint de rien.

2° La symptomatologie ne revêt pas la forme nerveuse avec convulsions violentes et perte de connaissance, etc. Elle se rapproche plutôt de l'intoxication banale avec ses céphalées persistantes, vomissements, nausées, tendances à la syncope, pouls petit, à peine perceptible, et son subdélire, venant en dernier lieu. L'autopsie montre une congestion généralisée de tous les organes : cerveau, méninges, reins ; des hémorragies dans les muqueuses stomacale et duodénale ; de la dégénérescence graisseuse du myocarde, du foie, des reins, et, en plus, une vieille tuberculose.

Observation 20. — LUQUE-MORATA (*Revista espanola de Dermatologia y syphiligraphia*, n° 148, avril 1911, p. 210-212).

Un jeune homme de vingt-et-un ans avait présenté, il y a deux ans, les premiers symptômes de la syphilis, chancre et

roséole, pour lesquels il fut traité par des frictions mercurielles. Il y a un an, il eut des plaques muqueuse labiales et pharyngées, un exanthème papuleux généralisé et des adénopathies multiples. Le malade ne put supporter les injections de biiodure de mercure et fut traité par l'huile grise.

En janvier 1911, les adénopathies du cou, de la nuque étaient plus volumineuses, les plaques muqueuses buccales très nettes.

LUQUE-MORATA résolut de traiter le malade par le 606. Le poids du sujet était de 43 kilogrammes, l'urine ne contenait pas d'albumine; le cœur et les poumons ne présentaient aucune lésion appréciable.

Le 31 janvier, à 3 heures du soir, MORATA injecta, dans une veine du pli du coude droit, 0 gr. 40 de 606, dissous d'abord dans du sérum, puis neutralisés par de la soude à 15 o/o et dilués dans 200 grammes de sérum artificiel à 9 grammes par litre.

L'injection fut pratiquée sans aucun incident, mais bientôt le malade présenta des vomissements, de la diarrhée et des sueurs. Les vomissements étaient verdâtres, quelques-uns mêlés de sang, la diarrhée était abondante, les sueurs profuses; les lèvres avaient une couleur violacée, la langue était sèche, la température était de 36 degrés, le pouls presque imperceptible. L'agitation était grande.

Dans la nuit du 31 janvier au 1^{er} février, les mictions devinrent plus rares, et l'anurie fut bientôt complète. Aucune goutte d'urine ne fut obtenue par le cathétérisme.

Le 1^{er} février, les vomissements et la diarrhée s'arrêtèrent; la température descendit à 35°8. Anurie complète.

Le 2 février, le délire s'installa à 11 heures du matin, et le

malade mourut dans le coma à 6 heures du soir (BURNIER).

Pas d'autopsie.

Il s'agissait évidemment d'un sujet dont la résistance vitale était diminuée par le fait de sa cachexie, ce qui a facilité l'apparition de troubles graves. Cependant on ne peut pas reprocher à M. LUQUE-MORATA, comme certains l'ont fait, de l'avoir injecté malgré une contre-indication fournie par la cachexie, puisque les reins, le cœur et les poumons ne présentaient rien d'anormal.

Ici c'est l'intoxication arsenicale typique qui a emporté le malade. *Bientôt après* l'unique injection apparaissent des vomissements verdâtres, mêlés de sang, une diarrhée abondante, des sueurs profuses. Les lèvres sont violacées, la langue est sèche, le pouls presque incomptable avec hypothermic. Puis l'anurie complète s'installe graduellement ; les vomissements et la diarrhée s'arrêtent, tandis que l'hypothermie s'accroît, enfin le délire survient et le malade meurt dans le coma cinquante et une heures après son injection.

N'est-ce pas la description classique de l'intoxication arsenicale ?

Observation 21. — TUCKER (*Therapeutic Gazette of Philadelphia*, n° 9, 1911, p. 627).

Homme de trente ans, bien musclé, présentant un chancre du prépuce depuis trois semaines. Il jouit habituellement d'une bonne santé, n'est pas éthylique et ses antécédents héréditaires n'offrent rien de particulier. L'examen clinique

ne révèle rien d'anormal ni au cœur, ni aux poumons. Les urines contiennent cependant un peu d'albumine ; la langue est saburrale, la peau pâle, chaude et humide.

Le 29 avril, on excise un bubon qui existait dans l'aîne droite.

Le 5 mai, éruption papulo-maculeuse du tronc et des membres. Le malade se plaint de douleurs articulaires ; dans les urines, on constate la présence de quelques leucocytes. Wassermann très fortement positif.

Le 12 mai, à 2 h. 1/2 de l'après-midi on fait une injection intraveineuse de 0,60 centigrammes de salvarsan. Une heure après, surviennent des vomissements, des frissons, des malaises, de la diarrhée. La température monte à 39°1, le pouls à 126.

Le lendemain, bon état du malade, qui n'a plus de selles liquides, mais qui n'a plus uriné depuis son injection. Par le cathétérisme on trouve la vessie vide. Quarante huit heures après l'injection la situation redevient critique : le pouls est filiforme, il y a de la dyspnée. La mort arrive deux jours et demi après l'injection sans que l'intelligence du malade ait été troublée (DREXFUS).

Pas d'autopsie.

Ce cas offre une ressemblance marquée avec le tableau de l'intoxication arsenicale. Les vomissements, la diarrhée, les malaises, survenant *une heure* après l'unique injection de salvarsan attirent tout de suite l'attention vers ce diagnostic.

Le lendemain l'anurie apparaît ; puis le pouls devient filiforme, la dyspnée s'installe et le malade meurt deux jours et demi après l'injection.

A signaler cependant l'élévation de température jusqu'à 39°, qui ne s'observe pas dans l'empoisonnement ordinaire, mais qui est presque constante dans l'intoxication par le salvarsan.

« Le même jour, immédiatement après le malade précité, TUCKER injecta un deuxième patient, sans autres tares que sa syphilis, avec la même dose, de la même manière. Ce malade fut atteint également d'anurie et de symptômes d'une néphrite aiguë, mais se rétablit par la suite ». (Ivan DREYFUS). TUCKER n'avait jamais eu d'accidents graves jusqu'à ce moment-là. Ceci nous porte à nous demander s'il ne s'agissait pas d'un produit plus ou moins altéré, comme cela a été observé par EITNER, MALINOWSKI, etc. Le salvarsan étant un composé relativement instable, peut subir des modifications et donner naissance à des substances beaucoup plus toxiques dont la présence a pu être, dans ce cas, d'autant plus nuisible qu'il s'agissait d'un sujet ayant des lésions rénales. Il n'y a aucun indice d'une altération du salvarsan, et de plus le tableau clinique est si caractéristique que nous rangerons ce cas dans le chapitre de l'intoxication arsenicale.

Doit-on incriminer l'eau distillée ? Nous ne le pensons pas. En effet, les opinions des auteurs qui se sont occupés de cette question sont contradictoires. A côté de ceux qui font appel aux impuretés de l'eau distillée pour expliquer un grand nombre d'accidents, d'autres, se basant sur les résultats de

recherches expérimentales, ne croient pas que l'eau distillée puisse être mise en cause.

Dans les 3 cas suivants il s'agit de femmes enceintes, jeunes et sans tare aucune, mortes un jour et demi à trois jours après l'injection.

Observation 22. — P. RAVAUT (*Journal méd. français*, n° 10, 15 oct. 1911, p. 447).

Jeune femme de dix-huit ans, robuste et sans tares, atteinte de syphilis secondaire, enceinte de trois mois. Première injection intra-veineuse de 0 gr. 40 de salvarsan, bien supportée.

Deuxième injection intra-veineuse de 0 gr. 60 cinq jours après.

Le lendemain, agitation, congestion de la face.

Trois jours après la seconde injection, brusquement élévation rapide de la température à 40 degrés, crises épileptiformes, coma, stertor, mort quatorze heures après. Pendant cette période de coma, la malade est sondée et les urines paraissent normales, sans albumine.

Autopsie. — Congestion de tous les viscères. Le foie et les reins sont peu altérés histologiquement. Congestion et hémorragies microscopiques des poumons et du tube digestif.

D'autres malades, injectés le même jour, avec la même solution, n'ont éprouvé aucun malaise dans la suite. On est étonné de voir qu'à l'autopsie on ait trouvé le foie et les reins peu altérés histologiquement. Ce cas montre que le salvarsan peut tuer avec une

symptomatologie surtout nerveuse, sans provoquer des lésions graves des organes d'élimination. Les autres constatations nécropsiques, consistant en une congestion intense de tous les organes avec hémorragies des poumons et du tube digestif, sont les lésions habituelles qu'on rencontre dans la grande majorité des cas.

L'intervalle de cinq jours seulement entre les injections a pu favoriser l'éclosion des accidents mortels.

Observation 23. -- MULLER (de Strasbourg), (*Unterelsaessischer Aerzteverein*, séance du 30 juin 1912).

Une jeune femme, âgée de dix-neuf ans, enceinte de quatre mois, entre à l'hôpital pour une roséole et une adénopathie indolente. Le Wassermann était positif.

On lui fait une injection intraveineuse de 40 centigrammes de salvarsan. Quatre jours après l'injection apparaissent des troubles cérébraux : excitation, hoquet, aphasie motrice complète. Les réflexes pupillaires sont paresseux ; le signe de Babinski est positif. Il existe, en outre, une paralysie du moteur oculaire externe droit, de l'incontinence des urines et des matières.

Pensant à un foyer cérébral syphilitique, on fait une nouvelle injection de salvarsan. Mais l'état général s'aggrave rapidement ; le rythme de Cheyne-Stokes apparaît, la malade tombe dans le coma et meurt.

À l'autopsie, on trouve une dégénérescence des reins, une encéphalite hémorragique avec méningite hémorragique aiguë limitée à la base de la protubérance (BURNIER).

Méningo-encéphalite hémorragique avec néphrite, à la suite d'une seule injection de 606. MULLER, se basant sur les lésions rénales, considère avec raison ce cas comme dû à une intoxication arsenicale.

Observation 24. — KLIENEGER (Deutsche, Med. Wochens., n° 36, 1912, p. 1691).

Il s'agit d'une jeune fille de vingt-cinq ans, enceinte de six mois, entrée à l'hôpital le 27 mars 1912 pour des lésions syphilitiques secondaires des organes génitaux, avec érythème maculo-papuleux datant de dix jours. Wassermann positif. Après un traitement mercuriel, consistant en frictions mercurielles quotidiennes, avec tous les sept jours une injection de salicylate de mercure, on lui fait le 27 mars une injection intrafessière de 20 centigrammes de salvarsan, et le 3 avril une injection intra-veineuse de 1 gr. 20. Aucun accident, sauf une urticaire tout à fait passagère. Le 22 mai la malade reçoit une nouvelle injection intra-veineuse de 60 centigrammes de salvarsan.

Le 23 mai, apparaît une tuméfaction de la parotide qui augmente les jours suivants ; le 24 surviennent des convulsions cloniques et toniques qu'on soigne par le traitement de l'éclampsie de STROGANOFF (morphine-chloral).

Le 25 mai, la malade tombe dans un profond coma. Température 38°5. La respiration est stertoreuse à type de Cheyne-Stokes. Le fond de l'œil est normal ; signe de Babinski positif. La ponction lombaire donne issue à un liquide clair, contenant 25 lymphocytes par centimètre cube, de réaction un peu albumineuse. La température s'élève progressivement et la malade meurt à minuit, le 25 mai, un peu

plus de trois jours après sa troisième injection de salvarsan.

On ne procéda pas à l'accouchement de l'enfant qui était encore vivant le 25 mai.

A l'autopsie, le cerveau ramolli présente de nombreuses hémorragies. A l'examen microscopique ces hémorragies siègent surtout au voisinage des capillaires. De nombreux polynucléaires existent par places dans les petits vaisseaux. Ces hémorragies paraissent être d'origine toxique. Aucune lésion du cœur, des gros vaisseaux, ni des organes abdominaux (BURNIER).

Encéphalite hémorragique après une troisième injection. Il est curieux de constater que la malade ait pu supporter 1 gr. 20 de salvarsan sans réaction, un mois et demi avant l'injection mortelle. Les conditions d'équilibre vital, dans lesquelles se trouve un sujet à un moment donné de son existence, paraissent exercer une influence incontestable sur les suites d'une injection de salvarsan.

La tuméfaction de la parotide est un symptôme bizarre dont on n'arrive pas à comprendre la genèse.

Observation 25. — GUILLAIN ET RAVAUT (*Bull. de la Soc. Méd. des Hôp.* Séance du 4 novembre 1910).

Une femme âgée de vingt-huit ans, en pleine syphilis secondaire, atteinte d'une hémiplegie gauche récente, reçoit, le 19 août 1910, en injection intra-fessière, 0,45 centigrammes de 606. Élévation thermique après l'injection. Son état ne s'améliore pas et elle meurt sept jours plus tard, n'ayant présenté aucun signe d'intolérance.

Autopsie. — Petit foyer de ramollissement du segment postérieur de la capsule interne. Aucune lésion viscérale.

Rien ne permet de penser à une action néfaste du 606.

Observation 26. — KANNENGIESSER (*Münch. Méd. wochenschr.*, n° 34, 1911, p. 1806),

Jean A..., un vigoureux boucher, âgé de vingt-neuf ans, s'infecte en août 1910. et voit se développer un chancre syphilitique sur la face interne du prépuce deux mois après le coit. En décembre 1910, il reçoit à Aix-la-Chapelle une injection sous-cutanée de salvarsan. Auparavant, il avait reçu au mois de novembre, six piqûres de salicylate de mercure.

A son entrée dans le service, le 26 avril 1911, KANNENGIESSER constate une angine spécifique, des papules sur la lèvre supérieure de l'alopecie syphilitique, une légère parésie du facial inférieur du côté droit, quelques légers vertiges et une démarche chancelante. L'examen otologique montre que le nerf auditif du côté gauche est atteint aussi bien dans sa partie vestibulaire que dans sa partie cochléaire. Il existe du nystagmus spontané ; une diminution marquée de l'ouïe du côté gauche.

Le 28 avril le malade reçoit une injection intraveineuse de 50 centigrammes de salvarsan ; le 29, il commence une cure par des frictions. L'injection est bien supportée. Le 2 mai, l'angine et les papules de la lèvre sont guéries, la démarche n'est plus chancelante, la parésie faciale notablement améliorée. Le 8 mai, la parésie a complètement dis-

paru, mais le malade se plaint encore et surtout de maux de tête: Le 10 mai, on est obligé de suspendre les frictions à cause d'une stomatite mercurielle. Le 11 mai, le malade reçoit une nouvelle injection intraveineuse de 50 centigrammes de salvarsan, qui est également bien supportée au moins au début. Le soir, il est apyrétique.

Le 12 mai le matin, température $38^{\circ}2$; le malade se plaint d'un peu de céphalée. A partir de ce moment, il va relativement bien; l'urine ne contient pas d'albumine.

14 mai. — A 7 heures du matin, température $36^{\circ}4$; pouls: 60. A 10 heures, le malade prend subitement une grave crise épileptiforme; il présente des convulsions cloniques à la face, aux bras et aux jambes, avec écume sanguinolente à la bouche. Peu après, le patient tombe dans un état caractérisé par une perte de connaissance absolue, dont il ne sortira plus. Pendant quelque temps après sa crise, il est très agité, difficilement tenu au lit, essayant d'en sauter, et portant toujours les mains vers la tête. Il ne réagit pas à des excitations extérieures: appels, piqûres d'épingle, etc. Les pupilles sont immobiles, les réflexes rotuliens conservés; sueurs abondantes. Le malade devient plus calme dans l'après-midi, mais reste dans l'inconscience absolue. On lui fait une saignée sans aucun résultat appréciable. Vers le soir, toujours perte de connaissance; nystagmus continu; réaction pupillaire paresseuse. Le malade ne déglutit pas, perd ses matières et ses urines. Le 15 mai, le matin, température $38^{\circ}8$; des spasmes dans les bras, raideur modérée de la nuque, perte de connaissance absolue et permanente. Le soir, température $39^{\circ}3$; le malade redevient agité. Contractions cloniques des bras et contractions toniques des muscles de

la face. Aux deux poumons, matité et des râles humides. Saignée. injections d'huile camphrée. Le 16 mai, température 40 degrés ; état non modifié ; des sueurs abondantes et persistantes. Le soir, température 40°4, pouls 126, respiration très fréquente et bruyante. Mort vers minuit.

Autopsie le 17 mai.

Pneumonie lobulaire double ; atrophie brune et dégénérescence graisseuse du myocarde, des reins et du foie. Le système nerveux central présente le tableau d'une leptoméningite chronique diffuse et légère, caractérisée par une accumulation de cellules rondes et de cellules plasmatiques dans les méninges et dans la paroi des vaisseaux méningés. Cette inflammation des méninges présente son maximum sur la moelle ; elle est moins étendue à la protubérance et au cervelet ainsi qu'au cerveau. A côté de cela, des hémorragies disséminées dans les centres nerveux, dont voici la description détaillée.

Les hémisphères cérébraux et le cervelet montrent sur des coupes des points hémorragiques assez nombreux. Ils sont de consistance molle. Pas de lésions en foyer. Les ganglions cérébraux, ceux de la protubérance et du bulbe présentent dans leur ensemble les mêmes altérations, quelquefois en foyers. L'examen microscopique de l'encéphale révèle également l'existence de foyers hémorragiques.

Les hémorragies sont en partie groupées autour des foyers de dégénérescence, qui contiennent à leur centre un capillaire ou ses restes. On voit cependant aussi des foyers de dégénérescence qui ne sont pas entourés d'hémorragies. L'écorce cérébrale qui ne montrait aucune altération macroscopique, présente également à l'examen microscopique de

petites hémorragies, pas aussi nombreuses que dans les ganglions et ne présentant pas la disposition spéciale autour des foyers de dégénérescence.

Toutes ces hémorragies sont constituées partout par des globules rouges bien conservés, nulle part on ne voit des dépôts pigmentaires ou des cristaux d'hématine. On trouve aussi des foyers de dégénérescence sans hémorragie :

Encéphalite hémorragique aiguë, leptoméningite chronique, broncho-pneumonie bilatérale.

Pour KANNENGIESSER, la cause directe de la mort a été la broncho-pneumonie de déglutition provoquée par l'état comateux du malade. La broncho-pneumonie a pu tuer le malade, mais il n'en est pas moins certain que les accidents graves dont le coma faisait partie ont été engendrés par le 606, et auraient très probablement causé la mort en l'absence de toute complication pulmonaire. Le 606 est donc responsable de l'issue fatale de ce cas, comme de tous les autres où on a constaté des lésions dénommées encéphalite hémorragique.

L'auteur rejette l'idée d'une réaction de Herxheimer viscérale pour expliquer la genèse des troubles pour deux raisons : 1° le début tardif des accidents ; 2° l'absence de signes de compression cérébrale (ralentissement du pouls et stase papillaire).

Observation 27. — FINGER (MUCHA.) (*Wiener klin. Wochenschr.*, n° 28, 1911).

Homme de trente-trois ans, infecté depuis quatre mois, et traité au début par des injections mercurielles.

2 janvier 1911. — Il présente une roséole du tronc et des extrémités. Réaction de Wassermann positive. Les oreilles, les yeux et les organes internes sont normaux.

7 janvier. — Première injection intraveineuse de 0 gr. 40 de 606, sans incidents, sauf une élévation de la température à 39°2.

21 janvier. — Deuxième injection de 0 gr. 40, sans aucun phénomène réactionnel. Le Wasserman est positif.

Les manifestations syphilitiques disparaissent rapidement et le malade quitte l'hôpital.

Le 25 février il revient avec une iritis grave de l'œil droit. D'autre part, il présente une névrite du nerf vestibulaire droit, une légère parésie du nerf moteur oculaire externe gauche ; il a des maux de tête, des vertiges et des vomissements. La réaction de Wassermann est négative.

9 mars. — Troisième injection de 0 gr. 40 de 606. Réaction de Wassermann négative. Le lendemain le malade se plaint de maux de tête dans la région occipitale. Pas d'autres troubles.

Le 12 mars son état s'aggrave : il a des vomissements très fréquents, ses maux de tête persistent. Le crâne est très sensible à la percussion sur toute son étendue, mais principalement à l'occiput et à l'arcade zygomatique. Anisocorie du côté gauche, moins prononcée du côté droit. Légère parésie du facial gauche.

Dans les jours qui suivent, la céphalée persiste et s'exaspère, s'irradiant de la région frontale à l'occiput, tandis que la névrite vestibulaire régresse rapidement, et les manifestations oculaires diminuent plus lentement. Les nausées et les vomissements persistent également, et même deviennent

plus fréquents, rendant l'alimentation très difficile, sinon impossible et contribuant à rendre le malade cachectique et somnolent.

Les phénomènes durent de cette façon pendant quatre semaines. Enfin, le 15 avril, dans la nuit, le malade est pris d'une attaque apoplectique avec hémiplégie droite, qui atteint d'abord le membre supérieur, puis le membre inférieur. L'examen des yeux révèle une névrite optique bilatérale. Le malade est dans la torpeur, légèrement cyanosé, avec une respiration stertoreuse et un pouls à 60, égal, régulier, très tendu. Par la ponction lombaire, on retire 25 centimètres cubes de liquide légèrement trouble. Pas d'hypertension. Par le repos, il se forme un coagulum dans le liquide retiré. Dans le dépôt, on ne trouve pas de bactéries, mais beaucoup de leucocytes mono- et quelques polynucléaires. Vingt-quatre heures après l'attaque le malade meurt.

Autopsie. — Foyer de ramollissement énorme, récemment produit, siégeant sur l'hémisphère gauche et s'étendant du lobe frontal au lobe occipital. Innombrables hémorragies récentes, descendant jusqu'à la pointe du lobe temporal, punctiformes en grande partie, mais dont quelques-unes plus grosses. Léger épaissement des méninges molles de la base.

A l'examen microscopique on trouve des thromboses dans les vaisseaux de la convexité, de la ménigite et une endartérite intense des vaisseaux de la base.

Adhérences pleurales à droite, foyer calcifié au sommet droit.

L'observation de FINGER ne ressemble guère aux cas que nous avons passés en revue dans les pages précédentes. Étant donné la longue durée de la maladie, cinq semaines, la question se pose de savoir si le malade a été emporté par une méningite syphilitique, ou s'il a été victime du salvarsan. Disons-le tout de suite, les raisons qui feraient penser à une intoxication par le 606 ne sont pas nombreuses et n'ont pas une grande valeur. Ce sont : 1° le début des accidents, trois jours après l'injection de salvarsan ; 2° le fait que ce début a été caractérisé par des vomissements très fréquents, des maux de tête ; 3° les hémorragies nombreuses, pour la plupart punctiformes, constatées à l'autopsie.

D'ailleurs, le tableau clinique présenté par le malade est tout différent de ce que nous avons rencontré jusqu'à présent. Ici, en effet, nous ne trouvons pas les crises épileptiformes subites et inattendues par lesquelles le sujet commence sa maladie, ni le coma profond et absolu qui s'établit dès le début et persiste jusqu'à la fin. Il n'y a pas cette agitation violente assez souvent observée, qui fait que les malades sont difficilement tenus au lit.

La mort n'est pas arrivée en deux, trois ou quatre jours, comme c'est le cas le plus souvent ; le malade a vécu encore cinq semaines après l'injection. Les principaux symptômes de sa maladie ont été des vomissements abondants et persistants, entraînant la cachexie et la somnolence (mais pas le coma), des maux de tête, qui existaient déjà avant l'injec-

tion, de l'inégalité papillaire. La fin a été marquée par un ictus apoplectique banal avec hémiplegie droite. L'absence de lésions d'intoxication, comme la néphrite parenchymateuse et la dégénérescence du foie est aussi d'une certaine importance.

Les arguments en faveur d'une méningite hyphilitique sont plus sérieux.

1° C'est d'abord l'existence, antérieure à l'injection de 606, de maux de tête, d'une parésie du moteur oculaire externe gauche, en même temps que des vertiges et des vomissements, ces derniers probablement d'origine auriculaire.

2° C'est l'évolution de la maladie : évolution chronique ayant duré cinq semaines.

3° C'est la leucocytose mononucléaire du liquide céphalo-rachidien.

4° C'est, enfin, la constatation anatomique d'une endartérite intense des vaisseaux de la base, ainsi que d'une méningite basale.

Le fait que la névrite vestibulaire a rétrogradé rapidement sous l'influence du traitement spécifique, tandis que les troubles nerveux n'ont pas été modifiés par ce dernier, mettant en doute l'origine syphilitique de ces troubles, ainsi que la réaction de Wassermann négative ne sont pas des objections sérieuses à cette manière de voir. Il paraît donc plus logique d'attribuer la mort à la méningite syphilitique plutôt qu'au salvarsan. C'est d'ailleurs la conclusion de DREYFUS.

Les deux observations qui suivent se rapportent comme celle de FINGER à de l'iritis syphilitique. Dans l'une, c'est le salvarsan qui a été employé, dans l'autre, le néo-salvarsan.

Observation 28. SOPRANA (*Gazz. degli Ospedali*, 3 septembre 1912).

Il s'agit d'un jeune homme de vingt-trois ans, robuste et sans antécédents héréditaires, syphilitique depuis un an, et atteint d'iritis. Il fut traité par deux injections *intra-musculaires* de 35 centigrammes de salvarsan, à quatre jours d'intervalle. Huit jours après la deuxième injection, le malade fut pris brusquement d'une hémiparésie droite qui se transforma rapidement en *hémiplégie*. La céphalée, les *convulsions* apparurent et le malade mourut dans le *coma* au bout de *quatre jours*.

A l'autopsie, on trouva une *hyperhémie* et un aspect trouble diffus des méninges molles, une occlusion thrombotique récente de l'artère cérébrale moyenne gauche et de ses grosses branches.

L'examen microscopique révéla une infiltration des artères méningées et cérébrales, de *petites hémorragies* des méninges molles et de l'écorce cérébrale, une endartérite végétante de la cérébrale moyenne gauche et de ses branches (BURNIER).

L'examen microscopique ayant révélé une infiltration des artères méningées et cérébrales, une endartérite végétante de la cérébrale moyenne gauche, on n'a pas besoin d'incriminer le 606 pour expliquer la thrombose oblitérante de cette dernière et par suite l'hémiplégie droite. Mais l'évolution

rapide de la maladie, qui n'a duré que quatre jours, les convulsions, l'hyperhémie des méninges et les petites hémorragies de l'écorce constatées à l'autopsie nous conduisent à rechercher si le 606 ne peut pas être rendu responsable de l'apparition de tous les accidents, ou au moins s'il n'a pas associé ses effets nocifs aux troubles provoqués par les lésions vasculaires des centres nerveux.

Il y a déjà longtemps que M. GAUCHER a signalé la formation de thromboses à distance à la suite des injections intra-musculaires de 606. Il s'agit précisément dans le cas présent d'injections intra-musculaires. Il est logique de penser que le salvarsan a pu provoquer la formation d'un caillot dans l'arbre vasculaire, la localisation de ce caillot ayant été déterminée par l'altération pariétale (l'endartérite végétante) de l'artère cérébrale moyenne gauche. Cette conception pathogénique permettrait d'expliquer l'évolution anormale de la maladie et les lésions hémorragiques constatées à l'autopsie, lésions qui sont banales dans la mort par le 606. Néanmoins, en l'absence d'arguments décisifs nous ne donnerons pas une conclusion ferme.

Observation 29. — M. DARIER (*Bull. de la Soc. franç. de Derm. et de Syph.*, séance du 7 nov. 1912).

Il s'agissait d'un tuberculeux chétif, albuminurique, auquel on refusa d'abord de faire une injection de néo-salvarsan. Puis, en raison de la disparition de l'albumine, de la présence d'une iritis double et d'une ulcération pharyngée,

on lui injecta une première dose de 45 centigrammes de néo-salvarsan, suivie d'un très bon résultat.

Mais quinze heures après la troisième injection, faite à la dose de 90 centigrammes, le malade pousse un cri, est pris de convulsions épileptiformes et tombe dans la stupeur. Il semble se réveiller et sortir de son coma vers le deuxième jour, mais il meurt cinq jours après de broncho-pneumonie.

A l'autopsie, on trouva une broncho-pneumonie tuberculeuse et des lésions de néphrite parcellaire (BURNIER).

Il semble que la troisième dose de néo-salvarsan, 90 centigrammes (correspondant à 60 centig. de 606) ait été trop forte pour un malade chétif, et à reins déjà lésés. L'introduction du médicament dans l'organisme a provoqué les accidents toxiques habituels : crises convulsives et coma, et précipité la marche d'une tuberculose dont le sujet était porteur. Le malade a donc été emporté par une maladie intercurrente, certainement aggravée par le néo-salvarsan.

Observation 30. — BRAUER (*Dermatol. Zeitschrift.*, Band. XIX. p. 808).

S..., jardinier, âgé de trente-quatre ans, en bon état de nutrition, de forte musculature, ne présente aucune tare viscérale et n'a jamais été malade. Il a un chancre du gland depuis le 14 janvier 1912. Le 22 janvier apparaissent des manifestations secondaires : une éruption maculo-papuleuse disséminée, des plaques muqueuses sur les bords de la langue et sur les amygdales. Wassermann positif. Le malade avait déjà fait, sur le conseil d'un médecin, 12 frictions à

l'onguent gris, dont la dernière remontait au 2 février 1912. Entre le 6 et le 23 février, il reçoit une injection de calomel à 3 centigrammes, et cinq autres à 5 centigrammes. On interrompt le traitement à cause d'une stomatite. L'urine ne contient pas d'albumine. Le 28 février on fait une première injection de 40 centigrammes de salvarsan, suivie dans l'après-midi de vomissements et de diarrhée. Le 2 mars, deuxième injection de 40 centigrammes de salvarsan. Diarrhée dans l'après-midi. Le 6 mars troisième injection de 40 centigrammes de salvarsan, suivie encore de vomissements et diarrhée dans l'après-midi.

Le 7 mars on constate un érythème maculeux diffus, en partie confluent. L'urine contient de l'albumine, quelques cylindres hyalins et granuleux. Le 9 mars l'éruption a pâli, mais elle est encore reconnaissable. On fait une quatrième injection de 40 centigrammes de salvarsan. Le lendemain, 10 mars, l'exanthème est devenu plus marqué, et rappelle une éruption syphilitique ayant donné la réaction de Jarisch-Herxheimer. L'urine contient de l'albumine et quelques cylindres hyalins et granuleux.

Le 12 mars, l'éruption s'étend de plus en plus, les éléments deviennent confluents et urticariens. Desquamation des mains. Le 16 mars, l'éruption est à peine visible; desquamation furfuracée de tout le corps; sur les mains elle prend l'aspect scarlatiniforme en larges lambeaux. L'urine n'est pas modifiée. Le 18 mars, l'éruption a complètement disparu; les mains desquament encore. La réaction de Wassermann est négative.

23 mars. — Depuis deux jours nouvelle éruption érythémato-urticarienne disséminée et confluyente, chute des

cheveux. Température 38°5, diarrhée sanguinolente, douleurs de ventre. L'urine n'est pas modifiée. Le 25 mars, l'exanthème est généralisé. Le lendemain, dermatite du scrotum et de l'anus. L'urine contient toujours de l'albumine et des cylindres. Température 39°3.

27 mars. — Dermatite généralisée séro-fibrineuse, rhagades sur les articulations ; fièvre continue.

30 mars. — Rhagades également à d'autres endroits ; soulèvement pemphygoïde en lambeaux des téguments sur une grande surface, surtout marqué sur l'abdomen et le dos, mettant à nu le derme. Sur la langue la muqueuse est également soulevée en partie. Diarrhée, prostration intense. Température 38°7, pouls 120.

3 avril. — La somnolence augmente, la température monte progressivement jusqu'à 40° et le malade meurt.

Autopsie. — Les téguments de tout le corps rappellent une brûlure grave du second degré. Néphrite parenchymateuse grave. Petites hémorragies dans la muqueuse de l'anse sigmoïde et du rectum. Œdème du poumon, congestion des bases. Tuméfaction de la rate ; méningite chronique marquée. Œdème très prononcé du cerveau, et moins important des méninges. La vessie contient environ 700 centimètres cubes d'urine, renfermant de l'albumine. L'examen microscopique révèle quelques hématies et des leucocytes, des cylindres hyalins et granuleux.

D'après WECHSELMANN l'exanthème correspondrait absolument à une dermatite mercurielle. Pour lui, ce cas qu'on ne peut pas rapprocher des autres cas de mort par le salvarsan, présente une analogie

frappante par la néphrite et les cylindres granuleux, la diarrhée sanguinolente, l'absence de convulsions, avec les cas de mort survenant après l'injection de sels mercuriels insolubles. Voici, cependant, ce que dit VIBERT en parlant des accidents cutanés de l'intoxication arsenicale : « Les exanthèmes cutanés se présentent sous les formes les plus diverses. Presque toutes les éruptions qui constituent la pathologie cutanée ont été observées dans l'arsénicisme, tantôt comme conséquence de l'empoisonnement aigu, plus souvent au cours d'un empoisonnement subaigu ou chronique, tantôt enfin à la suite du contact direct d'un composé arsenical sur la peau » (p. 348).

Étant donné que le malade a suivi un traitement intensif à la fois par le mercure et le 606, il n'est pas possible d'affirmer avec certitude s'il a succombé à une intoxication arsenicale ou mercurielle. Nous ferons remarquer seulement qu'après avoir fait 12 frictions mercurielles, il a reçu en dix-sept jours 28 centigrammes de calomel. Trouvant sans doute ce traitement insuffisant, on lui a encore injecté 1 gr. 60 de salvarsan en quatre fois dans l'espace de dix jours. Il en est mort ! C'est le contraire qui aurait été étonnant !

Observation 31. — SEVERINET HEINRICHS DORFF (*Zeitschr. f. Klin. Méd.* Band 76, p. 138).

Un homme de trente ans, présente en mai 1911 un chancre, de la tuméfaction ganglionnaire, de la pigmentation et de l'angine. Son Wassermann est positif. On fait une injection

mercurielle renfermant 5 centigrammes de mercure métallique. Le 10 juin il reçoit 60 centigrammes de salvarsan en injection intraveineuse. Il a des frissons, de la diarrhée et des vomissements.

Le 14 juin, nouvelle injection de 60 centigrammes de salvarsan, suivie de maux de tête seulement. Le 11 août, encore 60 centigrammes de salvarsan. Le Wassermann est positif. Le soir survient un léger ictère ; le lendemain matin, toute la surface du corps est jaune. Le malade souffre de maux de tête, d'anorexie et présente des vomissements. L'urine renferme des cylindres hyalins et granuleux, des cellules épithéliales. Le foie est gros, sensible à la pression. La mort survient le 6 septembre.

L'autopsie montre une atrophie jaune chronique du foie. Hémorragies endocardiques et épicaudiques ; hémorragies aux deux bases avec congestion et œdème pulmonaire ; hémorragies de l'estomac et de l'intestin. Ictère très intense des reins. Hypertrophie chronique de la rate. La recherche de l'arsenic dans le foie est nettement positive, un peu moins nette dans la rate. (WECHSELMANN).

Le résumé ci-dessus montre que le malade a présenté des troubles hépatiques et les signes d'une néphrite avec cylindres hyalins et granuleux et des cellules épithéliales. A l'autopsie, on a trouvé une atrophie jaune chronique du foie et des hémorragies disséminées un peu partout. On est donc autorisé à penser qu'il s'agissait ici du syndrome ictère grave.

Le fait que la maladie a débuté le soir même de l'injection, que la recherche de l'arsenic dans le foie a donné un résultat positif presque un mois après

l'injection et l'absence d'une étiologie plus nette expliquant l'apparition de l'ictère grave, sont des raisons pour lesquelles on peut penser que le salvarsan doit avoir été le facteur étiologique principal de cet ictère grave. Une prédisposition a pu très probablement faciliter l'apparition des accidents.

Ceci est le premier exemple d'un certain nombre de cas que nous rencontrerons chemin faisant.

Observation 32. — HIRSCH (*Münch. Méd. Wochenschr.*, n° 30, 1912, p. 1666).

Une jeune fille de vingt-trois ans, de forte constitution, infectée par son fiancé, présente de larges plaques muqueuses hypertrophiques des grandes lèvres, de l'adénopathie inguinale et de la leucomélanodermie du cou.

Le 29 décembre 1911, on lui fait une injection intraveineuse de 30 centigrammes de salvarsan, laquelle est bien supportée. Elle est ensuite traitée par six injections de salicylate de mercure à 10 centigrammes. Puis, le 3 février 1912, elle reçoit une nouvelle injection intra-veineuse de 40 centigrammes de salvarsan. Celle-ci ne donne lieu à aucun accident. Le 8 février, septième injection de salicylate de mercure.

Plus de deux mois après, le 19 avril 1912, HIRSCH est appelé auprès de la malade qu'il trouve sans connaissance : depuis huit jours, elle était constipée et le coma était brusquement survenu. Les pupilles sont dilatées ; il existe des convulsions généralisées, surtout au niveau des extrémités, un ictère assez prononcé, un pouls très ralenti.

Le lendemain 20 avril, la malade meurt dans le coma.

Pas d'autopsie.

Dans un cas où les troubles morbides ont apparu plus de deux mois après la cessation du traitement, l'absence d'autopsie est particulièrement regrettable. Dans ces conditions aucune interprétation n'est possible. WECHSELMANN classe cette observation dans le groupe des morts par atrophie jaune aiguë du foie.

Observation 33. — RILLE (DREYFUS, Th. de Genève, 1912, p. 33).

Jeune homme, âgé de vingt-trois ans, à qui on injecte le 3 septembre 1910, 70 centigrammes de 606 pour une syphilis secondaire.

En novembre, il montre des symptômes d'ictère grave avec hémorragies profuses du nez. Il meurt le 5 novembre, tandis qu'on le transporte à l'hôpital.

Autopsie. — Cirrhose hépatique aiguë, dégénérescence graisseuse du foie ; néphrite interstitielle. On constate encore de l'arsenic dans le foie.

Nous reviendrons sur ces cas de mort tardive avec le tableau de l'ictère grave.

Observation 34. — LANE (*British Med. Journal*, 23 septembre 1911, p. 673).

Homme de vingt-sept ans, dont la syphilis date de six mois, est atteint d'ulcération phagédénique du pénis, de la face interne de la jambe et du palais. Six injections de calomel ne donnent pas de résultat. Le 24 septembre 1910, injection intramusculaire de 50 centigrammes de salvarsan.

Le palais se perfore néanmoins et le maxillaire supérieur,

H. Miskdjian

complètement nécrosé, doit être enlevé. Le 2 décembre 1910, le malade meurt de septicémie (DREYFUS).

Mort indépendante du salvarsan.

Observation 35. — FINGER (MUCHA) (*Wiener Klin. Wochenschr.*, n° 28, 1911).

Homme de trente-trois ans, atteint de syphilis secondaire, d'iritis et de névrite optique; état normal des oreilles et des organes internes.

Le 3 janvier, 0 gr. 40 de 606 en injection intra-veineuse. Le Wassermann est + +. Le lendemain, réaction de Herxheimer, mais le 14 janvier tous ces phénomènes ont disparu. Le 16, Wassermann +; deuxième injection de 0 gr. 40, sans réaction.

31 janvier. — Wassermann + +.

Le 9 mars, récurrence de la névrite optique hémorragique. Le 13 on ne constate rien de particulier du côté du système nerveux; mais le 14, le malade se plaint de fortes douleurs dans l'œil et de céphalée; il a de plus des vomissements. Le 15, nouvelle injection de 0 gr. 40 de 606, suivie de maux de tête et de vomissements, qui disparaissent le 17. Le 18, le malade présente une parésie bilatérale des extrémités inférieures, avec Babinski. Le 20, il est agité; le 23 survient une parésie faciale droite; le 25, une hémiplegie gauche; le 26, des convulsions cloniques et de la fièvre; enfin la mort arrive le 28 mars.

Autopsie. — Tuberculose récente de la base du crâne, des reins, de l'intestin. Tuberculose chronique des ganglions bronchiques et cervicaux.

Observation 36. — FINGER (MUCHA) (*Weiner Klin. Wochenschr.*, n° 28, 1911).

Femme de vingt-deux ans, de musculature faible, infectée depuis dix semaines, atteinte d'une éruption du tronc, du cou et des membres. Wassermann ++. Pas d'albumine, pas de lésions organiques apparentes.

29 mars. — Injection intra-veineuse de 40 centigrammes de 606, suivie de maux de tête et d'une légère fièvre. Les céphalées persistent, néanmoins on pratique une deuxième injection de 40 centigrammes le 11 avril. Wassermann +. Le 12, la malade souffre de vomissements, de diarrhée, d'exacerbation des céphalées. La température est de 38°5. Le 14, la fièvre monte à 39°, avec céphalées. Ces phénomènes persistent les jours suivants et le 21, la malade tombe dans le coma. La ponction lombaire donne issue, sous pression exagérée, à un liquide contenant de nombreux lymphocytes, peu de polynucléaires et de bactéries. Par la suite se déclarent de la raideur de la nuque, des paralysies oculaires et faciales. Le 27 avril, la malade meurt.

Autopsie. — Tuberculose miliaire aiguë de la base du crâne et du poumon gauche ; ganglion bronchique caséeux. Œdème cérébral ; dégénérescence parenchymateuse du cœur, du foie, des reins. Endométrite aiguë.

Les deux cas de mort de FINGER sont indépendants du 606.

Vingt-six observations représentent l'ensemble des syphilitiques secondaires traités par le 606 et morts plus ou moins longtemps après. Dans 5 d'entre elles, le salvarsan ne peut pas être incriminé, la mort

étant survenue indépendamment de lui : ce sont les 3 cas de FINGER et ceux de GUILLAIN et RAVAUT et de LANE (obs. 34).

Le malade de DARIER est tuberculeux et meurt par l'aggravation de sa vieille maladie sous l'influence du néo-salvarsan.

Parmi les 3 cas d'ictère grave, celui de SEVERIN et HEINRICHSBORFF (obs. 31) est le plus intéressant. Sa relation avec le salvarsan ne fait guère de doute. Les deux autres sont des exemples d'ictère grave tardif, et par cela même discutables.

Également discutables sont les observations de BRAUER et de SOPRANA. Il y a cependant pour elles de fortes présomptions en faveur de la mort par intoxication. Le malade de BRAUER a reçu des doses excessives.

Après l'élimination de tous ces cas, il nous en reste encore quinze, dans lesquels le salvarsan doit être considéré comme la cause directe de la mort. Ce sont pour la plupart des jeunes gens et des jeunes filles robustes et bien portants, qui ont été emportés quelques jours après leur dernière injection par des accidents cérébraux violents ou des symptômes typiques d'intoxication arsenicale. Le néo-salvarsan avait été employé par BUSSE et MERIAN et par GERNERICH seulement.

II. — NÉPHRITE SYPHILITIQUE SECONDAIRE

Observation 37. — RAVAUT ET CAIN (*Journal méd. français*, n° 10, 15 octobre 1911, p. 438).

Il s'agit d'un homme de quarante ans, qui, en avril 1910, a contracté un chancre syphilitique de la lèvre inférieure. Deux mois après apparurent une roséole et des plaques muqueuses ; en octobre, des syphilides papuleuses du dos et des jambes.

L'albuminurie fut constatée pour la première fois à cette époque, en quantité très légère, et disparut avec le régime lacté. Mais elle reparut rapidement, oscillant entre 15 et 18 grammes par jour ; l'état général restant excellent, la diurèse se maintenant entre 2 litres et 2 lit. 5. Malgré un traitement énergique par le mercure (huile grise, biiodure, cyanure intraveineux) et par l'hectine, d'albuminurie ne fut pas modifiée. Devant le bon état général, bien qu'il existât une légère rétention chlorurée, une injection intraveineuse de 0 gr. 40 de 606 fut pratiquée le 5 janvier 1911, et bien supportée par le malade, sans modification du taux des urines et de l'albumine. On nota, cependant un léger œdème mal-léolaire.

Une deuxième injection intra-musculaire de 0 gr. 70 de 606 fut faite le 9 janvier. Elle fut suivie rapidement d'accidents urémiques. Dès le lendemain, les urines tombèrent à un litre, ne contenant que 5 grammes de NaCl et 8 grammes d'urée. L'œdème s'étendit rapidement et gagna le scrotum. Peu à peu apparurent la céphalée, l'insomnie, la dyspnée, les épistaxis, le bruit de galop, le délire, les convulsions, le

myosis. L'urémie alla en s'accroissant et le malade mourut le 28 janvier, presque anurique.

Pas d'autopsie.

Comme on peut le voir par la lecture de l'observation, le malade est mort urémique dix-neuf jours après sa seconde injection. Il s'agit donc de déterminer la relation qui existe entre cette urémie et les injections de salvarsan. Les accidents ayant débuté le lendemain même de l'injection, il y a un rapport chronologique certain entre les deux. Il semble que l'urémie ait été déclenchée par l'action néfaste d'une certaine quantité de 606 sur un rein déjà gravement lésé. L'intervalle de quatre jours seulement entre les deux injections, la dose trop élevée de la seconde (0 gr. 70) ont pu d'ailleurs renforcer l'action toxique du 606 et hâter l'apparition des troubles urémiques.

Observations 38-41. — M. GAUCHER (*Bull. de l'Acad. de Méd.*, séance du 5 novembre 1911).

M. GAUCHER mentionne les cas de quatre syphilitiques, atteints de néphrite de même origine, mourant dans les hôpitaux de Paris après des injections de 606 avec des phénomènes d'intoxication arsenicale.

Observation 42. — CAUSSADE ET REGNARD (*Bull. de la Soc. méd des Hôp.* Séance du 10 fév. 1911).

Un homme, âgé de trente-trois ans, entre à l'Hôtel-Dieu avec un œdème généralisé prédominant aux membres inférieurs et de l'albumine dans les urines. Le début de son

affection remonte à trois ans ; le taux de l'albumine a oscillé entre 5 et 9 grammes.

Depuis cinq jours il est sujet à de l'intolérance gastrique à peu près absolue et a eu une hématomèse peu abondante, de couleur noirâtre. La faiblesse, l'amaigrissement obligent le malade de garder le lit continuellement.

Chancres syphilitiques, roséole, plaques muqueuses il y a neuf ans ; traitement mercuriel insuffisant.

A son entrée, myosis très marqué. Les vomissements cessent et le malade ne vomit plus même après l'injection de 606. Prurit intense, pas de diarrhée, torpeur légère. Pouls petit, faible ; battements du cœur bien frappés. Oligurie, 4-500 grammes par vingt-quatre heures. Cinq grammes d'urée par litre, dans le sang, le 5 janvier 1911.

L'état du malade ne s'améliorant pas par la thérapeutique habituelle de l'urémie, on fait, le 6 janvier, une injection intraveineuse de 0 gr. 30 de salvarsan dans 250 centimètres cubes de sérum.

L'injection est bien supportée : on ne note aucun vomissement ; les hémorragies (hématomèse et mélena) ne réapparaissent pas, mais l'oligurie persiste et s'achemine vers l'anurie. Le 606 ne peut entraver la marche de l'azotémie fatale et la mort survient le 15 janvier, « dans un état de cachexie très prononcée, doucement, tranquillement ».

Autopsie. — Néphrite parenchymateuse diffuse ; dégénérescence amyloïde des glomérules. Foie ficelé. Muqueuse stomacale parsemée d'un piqueté hémorragique très dense ; par places, les taches atteignent les dimensions d'une lentille.

L'examen clinique et l'étude microscopique ont démontré la nature syphilitique de cette néphrite

tardive, qui n'appartient pas à la période secondaire de l'infection spécifique (CAUSSADE). Cependant nous avons cru devoir la rapprocher des néphrites secondaires pour ne pas multiplier outre mesure les divisions dans le classement des cas de mort.

Cette observation ne doit pas nous retenir. L'existence de cinq grammes d'urée par litre dans le sang, avant toute injection était déjà un arrêt de mort à brève échéance (WIDAL). Comme c'était à prévoir, le salvarsan a été incapable d'arrêter l'évolution fatale de l'azotémie à laquelle a succombé le malade.

Section B. — Syphilis secondaire latente

Observation 43. — Cas survenu à Tula (EHRlich, *Abhandlungen über Salvarsan*. Band II, p. 574).

K..., âgé de vingt et un ans, atteint de chancre de la verge à la fin du mois de décembre 1910.

18 mars. — Injection intraveineuse de 0 gr. 60 de salvarsan dans 150 centimètres cubes de sérum physiologique, à 3 heures de l'après-midi. Après l'injection, le pouls est à 72 ; pas de vomissements. Ce jour-là, la température ne monte pas au-dessus de 37°3, mais le malade accuse un peu de céphalée. Rien de plus.

Le lendemain, son état général est plus mauvais. Pouls 72, température 37°5 le matin, 38°5 le soir.

20 mars. — État général meilleur. Le matin, pouls 96, température 36°9, le soir 38°4. Dans le courant de la journée apparaissent une faiblesse générale, une céphalée intense.

Traces d'albumine dans les urines. Le soir surviennent des vomissements, puis le malade perd connaissance. Le lendemain, 21 mars, il est toujours dans le coma. les pupilles sont rétrécies. Température le matin 37°5, pouls 82. Sueurs, puis des vomissements dans l'après-midi. Le soir il a du délire ; température 38°5, pouls 120.

22 mars. — Nausées ; température du matin 38°5. A neuf heures du matin apparaissent des convulsions intenses ; le pouls est à 120. Le coma persiste, les pupilles sont rétrécies, et réagissent à la lumière. A 1 heure, dilatation de la pupille gauche. A 2 heures, convulsions, pendant lesquelles les deux pupilles se dilatent, et se rétrécissent de nouveau après. Pouls 120.

Lavement de chloral, morphine en injection sous-cutanée.

La face est très congestionnée, les conjonctives très injectées. A 3 heures, température à 40°. Une saignée fait cesser les convulsions, mais le malade meurt avec une respiration de Cheyne-Stokes, quatre jours après son injection.

Autopsie. — Cerveau : rien d'anormal. Myocarde un peu pâle. Le péritoine hépatique est recouvert de dépôts plats, grisâtres, dont les dimensions varient de celles d'une lentille à un pois. Sur la surface de coupe du foie on note des points d'apparence jaunâtre, et d'autres qui sont hyperémiques.

Examen microscopique. — Nulle part, dans aucun organe, on ne trouve de la dégénérescence graisseuse ou des dépôts de graisse. Les tubes contournés des reins sont nécrosés par places. Foie : prolifération nette, mais non considérable du tissu hépatique avec prolifération des canalicules biliaires.

Le tissu interlobulaire est riche en cellules. Les cellules hépatiques contiennent souvent des pigments biliaires. Par places, hyperhémie interstitielle.

Rate. — Hyperplasie de la pulpe splénique.

Cœur. — Pas de dégénérescence graisseuse.

On a isolé du sang du cœur le colibacille et un microcoque prenant le Gram.

En résumé : Néphrite et une cirrhose hépatique commençante très légère.

Trois autres malades injectés le même jour avec la même solution sont tombés également malades. Deux d'entre eux ont eu de la fièvre et des maux de tête violents pendant quatre jours. Le troisième a présenté de la fièvre pendant quelque temps, avec une perte de connaissance le deuxième jour. Tous les trois ont guéri.

EHRlich, se basant sur les troubles observés chez ces trois malades, accuse l'impureté de l'eau distillée.

Le fait qu'on a pu isoler le colibacille du sang du cœur n'a aucune valeur. On sait que les microbes de l'intestin peuvent envahir le sang quelques heures avant la mort.

Observation 44. — WOLFF et MULZER (*Münch. med. Wochenschr.*, n° 31, 1912).

Une femme de vingt-sept ans, robuste, syphilitique depuis trois mois, reçoit le 1^{er} juin 1912 une injection intra-veineuse de 0 gr. 70 de néo-salvarsan.

Le 4 juin, seconde injection de 1 gr. 20, et le 8 juin troi-

sième injection de 1 gr. 40 Les deux premières sont bien supportées, mais le lendemain de la troisième injection apparaissent des vomissements, incoercibles pendant trois jours, puis une anurie complète, une paralysie totale des membres inférieurs, des troubles de la sensibilité (anesthésie et paresthésies). Le 17 juin, cystite grave avec albumine et cylindres. Le 19 juin, on trouve une néphrite hémorragique grave, de l'anurie, un décubitus acutus de la grosseur du poing au niveau du sacrum et un autre aux talons.

Un mois plus tard, l'état était stationnaire; les phénomènes paralytiques et le décubitus s'étaient un peu améliorés, mais il persistait encore une anurie complète, albumine et cylindres.

La malade était mourante en novembre 1912 (BURNIER).

En une semaine, la malade a reçu 3 gr. 30 de néosalvarsan, ce qui représente une dose manifestement exagérée. Les vomissements incoercibles, la néphrite grave avec anurie et cylindres ne laissent aucun doute sur l'origine toxique des autres accidents comme la paraplégie et l'escarre qui lui a fait suite. Dans ce cas, le néosalvarsan, au lieu d'atteindre les centres nerveux supérieurs, a localisé son action sur la moelle.

Le cas suivant, dû à M. BAYET de Bruxelles, est un autre exemple de myélite par le néo-salvarsan.

Observation 45. — BAYET. (*Journal médical de Bruxelles*, n° 37, 1912).

A un homme de vingt-quatre ans, robuste, syphilitique

depuis trois mois, on fait une injection intraveineuse de 70 centigrammes de néo-salvarsan, le 15 août 1912 et une deuxième injection de 80 centigrammes le 26 août. Le même jour, le malade est pris de fièvre (39°), de vomissements; il présente un érythème scarlatiniforme avec langue rouge et desquamée.

Le 1^{er} septembre, il est pris brusquement d'une paraplégie avec rétention d'urine, abolition des réflexes, signes indiquant une myélite aiguë lombaire.

Ultérieurement (d'après DARIER), apparaît une escarre de décubitus, la fièvre persiste à 39°-40°, et le malade meurt en présentant un tremblement du bras, de la langue et une exagération des réflexes tendineux des bras (BURNIER).

Ici on ne peut même pas incriminer la dose exagérée du médicament. L'existence de l'érythème scarlatiniforme est un autre argument en faveur de l'origine toxique des accidents.

CHAPITRE III

SYPHILIS SECONDO-TERtiaIRE

Sous le nom de *sypilis secundo-tertiaire* nous avons groupé ensemble un certain nombre de cas de mort. Ce sont pour la plupart des syphilitiques dont l'infection remonte à trois ou quatre ans, et qui se trouvent à un point où on ne peut les ranger ni dans la période secondaire ni dans la période tertiaire. Quelques-uns d'entre eux portent des lésions du type secondaire, d'autres ne présentent aucune manifestation syphilitique.

A. — Syphilis secundo-tertiaire active

Observation 46. — PINKUS. (*Dermatol. Zeitschrift.* August, 1912.)

Jeune femme de dix-neuf ans, ayant contracté la syphilis à l'âge de quatorze ans. A Cette époque, elle a fait une cure par des frictions mercurielles, qu'elle a répétées encore en 1910.

Le 29 novembre 1911, on constate des restes de plaques muqueuses du vestibule du vagin et une métrite cervicale

gonococcique. Le 1^{er} décembre, le matin, on lui fait une injection intraveineuse de 30 centigrammes de salavrsan, laquelle est suivie de maux de tête. Le 6 décembre, on pratique une seconde injection de 50 centigrammes, suivie de vomissements.

Le lendemain, 7 décembre, la malade se plaint de douleurs abdominales paraissant liées à une annexite. Pas d'albumine dans le urines. Le 8, au soir, elle a une crise de délire aigu avec cris et mouvements de défense et elle perd connaissance. Le regard est fixe, les pupilles réagissent promptement, le pouls est fort et rapide. Le 9 décembre, la malade est dans un coma profond, en proie à des convulsions. Son pouls est filiforme, nécessitant l'injection d'huile camphrée. Température 41°5. L'énergie cardiaque diminue, on fait de nouveau de l'huile camphrée. La température s'élève à 42°. la respiration prend le rythme de Cheyne-Stokes, et la mort arrive le troisième jour après la seconde injection.

Autopsie. — Hypérémie des poumons; pas de lésions viscérales. Nombreuses hémorragies punctiformes dans les noyaux lenticulaires.

Encéphalite hémorragique typique sans leptoméningite chronique antérieure.

Observation 47. — Cas survenu à **Mayence**. (EHRlich, *Abhandlungen über Salvarsan*. Band II, p. 576).

Il s'agissait d'un jeune sous-officier, de forte constitution, qui avait contracté la syphilis en 1910 et qui avait reçu en septembre de la même année, une première injection intramusculaire de Salvarsan en émulsion neutre.

Au mois d'août 1911, on lui fait une seconde injection, cette fois intra-veineuse, de 50 centigrammes de 606 pour une récédive sous forme de syphilides micro-papuleuses agminées. Peu après la température monte à 38°6; le malade a quelques vomissements, une selle peu abondante. Il meurt subitement, trois heures et demi après l'injection.

L'autopsie ne fournit aucune explication de la mort.

EHRlich, qui a rendu ce cas public, pense que la mort doit être attribuée aux impuretés de l'eau distillée. Il est intéressant de rapprocher ce cas de celui de QUEYRAT, où la mort a été également subite.

Il est regrettable que l'observation ne soit pas plus complète.

Observation 48. — SEVERIN et HEINRICHSBORFF. (*Zeitschr. f. klin. Med.* Band 76, p. 147).

Femme de vingt-neuf ans, syphilitique depuis 1909, traitée par l'arsenic et l'iode. En juin 1910, 72 grammes d'onguent gris, ainsi qu'en septembre de la même année. En raison de la persistance des manifestations syphilitiques, on fait le 1^{er} décembre une injection intra-veineuse de 35 centigrammes de Salvarsan. Elle provoque des maux de tête et de la diarrhée, mais fait disparaître les lésions syphilitiques. Le 6 décembre, on administre 60 centigrammes de Salvarsan et 1 gr. 50 d'iodipine par la voie intra-musculaire. Le 16 décembre, 40 centigrammes de Salvarsan de la même manière. Le Wassermann est négatif. Le 21 janvier 1911, on fait une injection intra-veineuse de 60 centigrammes de Salvar-

san. Le 13 mars, injection d'huile grise renfermant 7 centigrammes de mercure; le 21 mars encore 7 centigrammes, le 28 mars, 7 centigrammes, le 2 mai 5 centigrammes.

En juin 1911, la malade devient enceinte; elle a du gonflement des jambes, elle tousse. On interrompt la grossesse le 10 septembre 1911. Malgré cela, elle a des vomissements, de la diarrhée, des pertes muqueuses sanguinolentes, de l'ictère. Le 21 septembre, elle est reçue à l'hôpital avec un ictère intense, de l'ascite, etc. L'urine renferme de l'albumine, de la bilirubine, de nombreux cylindres granuleux et hyalins, fortement colorés en jaune, des cellules épithéliales. La malade meurt le 28 septembre.

On ne put trouver dans le foie que des traces impondérables d'arsenic.

Il est clair que la malade a été emportée par un ictère grave ayant débuté des mois après la dernière injection de Salvarsan, ce qui rend bien problématique le rôle étiologique de celui-ci dans la production de l'ictère grave. Ce cas fait partie de ce qu'on a appelé « la mort tardive » après le 606.

B. — Syphilis secundo-tertiaire latente

Observation 49. — ROUGET (du Val-de-Grâce). (*Bull. de la Soc. méd. des Hôp.* Séance du 15 déc. 1911, p. 621.)

Un militaire, âgé de vingt-deux ans, a contracté la syphilis trois ans avant son incorporation. Le chancre a été suivi de plaques muqueuses buccales, à l'occasion desquelles une série de frictions mercurielles a été faite. Quoique ne pré-

sentant pas de lésions spécifiques, sur son insistance, on lui fait une injection intra-veineuse de 60 centigrammes de Salvarsan en prenant toutes les précautions nécessaires.

L'injection est d'abord bien supportée ; le malade sort de l'hôpital deux jours après. La nuit suivante, il est pris de frissons et de vomissements et rentre de nouveau à l'hôpital le lendemain.

Il est pâle, la figure défaits, les traits tirés, se plaignant surtout de nausées continuelles et d'une sensation pénible de froid. Il a vomi des mucosités et un liquide noirâtre, ressemblant à du marc de café délayé. Il est agité et parle sans cesse, répétant à tout instant qu'il « est perdu ». Température 37° ; Pouls 104, bien frappé.

Les pupilles, modérément dilatées, réagissent bien à la lumière. On constate une légère raideur des membres, sans signe de Kernig. Les réflexes rotuliens sont légèrement exagérés, surtout à gauche. Pas de trouble de la sensibilité.

Le malade ne peut pas supporter la position assise : il est pris de nausées, sa face devient livide et il vomit, avec effort, un liquide noirâtre, contenant de l'hémoglobine.

Rien du côté des poumons, léger souffle systolique à la pointe du cœur. Aligurie : 500 grammes dans les vingt-quatre heures. Urines limpides, contenant un peu d'albumine. Constipation.

Dans la nuit suivante l'agitation s'accroît ; insomnie complète. Les vomissements deviennent de plus en plus fréquents ; l'intolérance gastrique est absolue.

Le lendemain matin, quatrième jour, apparaissent pour la première fois des crises épileptiformes, débutant par un tremblement généralisé auquel succèdent bientôt quelques

mouvements cloniques des membres, puis une phase tonique avec cyanose du visage, écume roussâtre aux lèvres, convulsion des globes oculaires vers le haut, mictions involontaires. Ces crises se répètent assez fréquemment : dix de huit heures du matin à midi. Elles se produisent spontanément, mais sont aussi provoquées par le moindre attouchement. La durée totale d'une crise est d'une minute environ. La ponction lombaire donne issue, sans hypertension, à un liquide limpide contenant des lymphocytes et un peu d'albumine. Température 38°4. Pouls 106, 120 pendant les crises.

Le malade tombe bientôt dans une stupeur profonde, qui persiste toute la journée et il meurt le soir du quatrième jour, à 11 heures, sans avoir repris connaissance.

Une grande quantité de spume brunâtre s'est écoulée, pendant les dernières heures par la bouche et les narines.

Autopsie. — On constate de la congestion de tous les viscères, mais surtout prononcée au niveau de l'encéphale, des poumons et des reins. A la coupe des hémisphères cérébraux, on découvre deux petits foyers hémorragiques récents, siégeant au niveau du plafond du ventricule latéral.

Pas d'ulcération dans l'estomac ni dans l'intestin qui contiennent un liquide noirâtre analogue à celui des vomissements.

Pas de tubercules dans les poumons. Les ganglions du médiastin sont hypertrophiés et manifestement tuberculeux. Pas trace de méningite appréciable. Légère insuffisance mitrale.

Encore un exemple « d'encéphalite hémorragique » qui vient s'ajouter aux nombreux cas rencontrés jusqu'ici. Aucune contre-indication, aucune faute de

technique ne peut être relevée. L'eau distillée ne peut pas être non plus rendue responsable, puisque d'autres malades injectés le même jour sont restés indemnes de tout accident.

Observation 50. — Dr P. de B. (EHRlich, *Abhandlungen über Salvarsan*, Band II, p. 588.)

Jeune fille de dix-huit ans, avec une syphilis datant de quatre ans. Pas de manifestations actuelles.

Le 1^{er} décembre 1911, on fait une injection intra-veineuse de 30 centigrammes de salvarsan. Le 6 décembre, seconde injection intra-veineuse de 50 centigrammes.

Le lendemain de l'injection, le soir vers 6 heures, la malade présente des symptômes cérébraux graves (convulsions, etc). Elle meurt dans la nuit à 3 h. 1/2 du matin après une élévation rapide de la température.

Autopsie. — Hémorragies de l'intestin grêle ; hémorragies de la substance blanche des hémisphères cérébraux. Dégénérescence du cœur et du foie.

Encéphalite hémorragique avec lésions toxiques du cœur et du foie.

Observation 51. — GAUCHER (*Bul. de l'Acad. de Médecine* Séance du 6 février 1912).

Jeune homme de vingt-quatre ans, fort, de bonne santé, atteint de syphilis depuis deux ans et traité par des pilules. Il ne présente plus d'accidents depuis sa roséole. Venu à Paris à l'insu de son médecin, il se fait faire trois injections de 30 centigrammes de salvarsan en treize jours, sans que ces

injections aient été suivies par d'autres phénomènes que des vomissements, de la fièvre.

Six jours après son retour, à la suite de maux de tête très violents, surviennent des convulsions qui se répètent à plusieurs reprises. Il tombe dans le coma et après une accalmie passagère, meurt pendant une dernière crise, sept jours après la troisième injection.

Pas d'autopsie.

En l'absence de constatations nécropsiques on ne peut arriver à une certitude absolue dans l'interprétation de ce cas. Cependant, en raison des symptômes observés, il nous paraît logique de la rapprocher des autres cas où la mort a été précédée de troubles nerveux et où on a trouvé une congestion intense des centres nerveux à l'autopsie.

Il est juste de faire remarquer que la dose de 90 centigrammes en treize jours était peut-être trop élevée.

Observation 52. — VECKI (*California state Journ. of medic.*, mai 1912).

Il s'agit d'un homme de vingt-trois ans, syphilitique depuis 1908, qui avait été traité jusqu'en 1911 par des injections de sublimé ou de salicylate de mercure. Il ne présentait en juin 1911 aucune manifestation syphilitique, sauf une adéno-pathie. Cependant le 20 juin, VECKI lui fit une injection de 30 centigrammes de salvarsan dans chaque fesse. Cette injection fut d'abord très bien supportée, puis au bout de cinquante-six heures, le malade se plaignit d'engourdissements dans les jambes, d'une grande fatigue, et bientôt il eut

une certaine difficulté à uriner. Le 23 juin, la motilité et la sensibilité étaient abolies dans la jambe gauche; le 24 juin, la paraplégie était complète. Cette paraplégie était flasque, avec abolition des réflexes. L'anesthésie s'étendit de plus en plus; la vessie et le rectum furent complètement paralysés; le malade présenta de nombreuses ulcérations des jambes et des troubles trophiques. La fièvre était élevée. Ni le mercure, ni l'iodure, ni une injection intraveineuse de 60 centigrammes de salvarsan ne purent modifier cet état, et le malade succomba le 29 août 1911 (BURNIER).

Autopsie. — L'examen histologique de la moelle fut pratiqué par LEO NEWMARK (*American Journal of the med. Sciences*, n° 6, déc. 1912, p. 848.)

On note une désintégration de la myéline et un ramollissement de la moelle au niveau des quatrième et cinquième segments thoraciques. La destruction n'est pas absolument symétrique.

Dans la partie supérieure du ramollissement, les cordons postéro-latéraux (qui contiennent les faisceaux pyramidaux croisés) sont lésés des deux côtés, mais le cordon antérieur n'est altéré que d'un seul côté. Un peu plus bas on trouve une petite zone de dégénérescence de la myéline dans le cordon antéro-latéral d'un seul côté. Puis, 5 millimètres plus bas, la lésion redevient symétrique.

Le processus dégénératif est évidemment récent; les corps granuleux sont nombreux.

Les altérations sont plus accusées dans le cordon postéro-latéral que dans le cordon antérieur.

Dans la substance grise, on note une stase vasculaire et ça et là des hémorragies. Les méninges sont ordinairement

normales ou un peu épaissies avec, par places, prolifération des cellules rondes.

Les vaisseaux sont plus ou moins épaissis et altérés, surtout dans la pie-mère et l'arachnoïde (BURNIER).

Il est difficile d'émettre une opinion ferme. On ne peut incriminer le salvarsan qu'en comparant ce cas avec des cas analogues qui ont été publiés par BAYET, WOLFF et MULZER, etc., et dans lesquels le « 606 » n'a pas été inoffensif.

Il est intéressant de noter que le traitement anti-syphilitique se montra impuissant à arrêter la marche de la maladie.

Observation 53. — LANE. (*British. Med. Journal*, 23 sept. 1911, p. 673.)

Homme de trente ans, en parfait état de santé, sauf une syphilis contractée en 1909. Traités par le mercure, tous les symptômes avaient disparu, mais désirant se marier et ayant un Wassermann positif, il se fait faire une injection intraveineuse de 0 gr. 60 de 606.

L'injection, faite le matin, fut suivie immédiatement de nausées, puis l'après-midi de douleurs de poitrine, de dyspnée, et de cyanose. Le pouls et la température restent bons. On administre de l'extrait d'hypophyse, de la caféine, etc., et le malade se remet. Il meurt subitement pendant la nuit. (DREYFUS).

Pas d'autopsie.

L'observation étant incomplète et l'autopsie faisant défaut, il n'est pas possible d'arriver à une conclu-

sion. DREYFUS, se basant sur les symptômes observés (dyspnée, douleurs de poitrine, cyanose) pense qu'il doit s'agir d'une embolie pulmonaire. La mort serait alors imputable à la maladresse de l'opérateur.

CHAPITRE IV

SYPHILIS TERTIAIRE

Section A. — Syphilis tertiaire active

I. — MANIFESTATIONS CUTANÉES, MUQUEUSES, ETC.

Observation 54. — ALMKVIST (de Stockholm.) (*Münch. Med. Wochenschr.*, n° 34, 1911, p. 1809.)

Il s'agit d'un homme de trente-deux ans qui avait contracté la syphilis vers le milieu du mois de février 1905. Il fut traité du 3 mai 1905 jusqu'au 5 juin 1908 en tout avec dix séries d'injections d'huile grise, chaque série comprenant six à huit injections contenant 0 gr. 10 de mercure. Après la disparition des premiers symptômes, on n'observe aucune autre manifestation.

Le 29 mars 1910 le malade se présente à M. ALMKVIST avec un chancre de la racine de la verge, et adénite inguinale droite. Dans le chancre, on trouve des spirochites typiques.

La réaction de Wassermann faite à plusieurs reprises donne les résultats suivants :

1^{er} avril W. R. —

5 avril W. R. + +

11 avril W. R. + +

18 avril W. R. +

Traitement : du 29 mars jusqu'au 25 avril, cinq injections de salicylate de mercure à 0 gr. 07 et trois injections d'huile grise à 0 gr. 10 de mercure.

Le malade ne présente aucun symptôme après ce traitement. Au commencement de juillet, quatre injections d'huile grise, et, du 2 septembre jusqu'au 3 octobre, sept injections d'huile grise à 0 gr. 10 de mercure. Le 3 février 1911, Wassermann positif.

Le 16 février, à 8 heures du soir, on fait une injection intraveineuse de 0 gr. 60 de salvarsan, suivie de deux selles diarrhéiques pendant la nuit. Il n'y a pas eu d'autres troubles et le patient se sent bien le lendemain matin, 17 février.

Dans l'après-midi du 18, céphalée et légers frissons, sans aucun phénomène gastrique. Le 19 février, dans la matinée, surviennent de forts vomissements et de l'intolérance gastrique absolue. A 6 heures du soir, on trouve le malade inanimé sans sa chambre à coucher; la face cyanosée. Une injection d'huile camphrée améliore son état; ses sens reviennent un peu et lorsqu'on l'examine à 7 heures, il arrive à reconnaître des personnes de son entourage, et à répondre à quelques questions. Il ne peut cependant se rappeler les noms du jour et du mois. La cyanose avait disparu à ce moment; on ne trouvait pas de signes de dilatation cardiaque; on entendait cependant à la base un souffle doux, systolique et un dédoublement du second bruit; éclat du second bruit au foyer aortique.

Le pouls est régulier, fréquence 104. Poumons normaux. Les réflexes rotuliens et achilléens sont nettement exagérés; les pupilles réagissent normalement à la lumière.

20 février. — Dans la matinée, le pouls est faible et un peu irrégulier; on fait une injection sous-cutanée de 1 centimètre cube de digalène. A midi, le malade répond très peu à des questions. Pouls régulier, fréquence 72. Le réflexe cornéen est vif. Température rectale 37°4. A 4 heures, le malade, très agité, cherche à quitter son lit. Le pouls est petit, la face cyanotique, la respiration difficile. Traitement: huile camphrée, et à 6 heures, digalène en injection sous-cutanée.

A 8 heures, le malade est dans un coma profond. Température 37°3. Respiration profonde, 32 à la minute. Les bras sont fléchis et raides, les mains l'une dans l'autre; le bras gauche est légèrement parésicé. Pas de raideur des membres inférieurs. L'urine contient des traces d'albumine et de nombreux cylindres hyalins.

Le 21 février à 8 heures du matin, le malade est toujours dans le coma. Pouls 64, respiration profonde, température 38°3. Parésie faciale du côté gauche, même état parétique du bras gauche.

A 6 heures du soir, sueurs abondantes, température 38°3, pouls 64, déviation conjuguée de la tête et des yeux à droite. Réflexe cornéen vif du côté droit, mais manque du côté gauche. Quelques secousses des bras et des jambes, état parétique non-modifié du bras gauche. Réflexes rotuliens très exagérés; pas de Babinski.

Le 22 février 1911 le malade meurt à 9 heures du matin, cinq jours et demi après son unique injection de salvarsan.

Autopsie. — La dure-mère est normale.

La pie-mère, montre sur la convexité du cerveau un grand nombre d'hémorragies disséminées, dont les dimensions varient de celles d'un grain de mil à un pièce de 50 centimes,

et dans le territoire desquelles il y a de l'hypérémie. A la base du cerveau, mêmes lésions hémorragiques et congestives de la pie-mère. En faisant des coupes dans les grands foyers hémorragiques, on voit que ces derniers pénètrent le plus souvent dans la substance corticale qui montre un piqueté hémorragique rouge. En certains points, on peut voir les hémorragies s'étendant jusque dans la partie la plus superficielle de la moelle.

Dans la moelle, surtout dans le territoire des gros ganglions, on trouve ça et là des petits foyers d'hémorragies punctiformes. Les noyaux centraux, la couche optique, et le noyau lenticulaire en particulier sont criblés de petites hémorragies. Le cervelet n'a rien d'anormal.

La protubérance est également criblée dans toute son étendue de grandes et de petites hémorragies qui forment par confluence de gros foyers, recouvrant presque toute la surface de section.

La rate a une consistance un peu plus ferme que normalement, Elle ne présente rien de bien spécial sauf quelques taches d'un rouge-foncé à la surface. Rien à l'estomac, l'intestin, le pancréas.

Le foie paraît légèrement augmenté de volume, les bords inférieurs un peu épaissis et émoussés.

Consistance un peu raffermie. La surface de section est pâle, brun-grisâtre. Lobulation nette. A la périphérie des lobules on remarque une coloration variant du blanc grisâtre au gris jaunâtre. La lame du couteau se recouvre de graisse pendant la section. Rien dans l'intestin grêle, ni dans le gros intestin. Les reins paraissent normaux.

Examen histologique (par le professeur HEDREN). — La

plupart des hémorragies paraissent résulter d'une diapédèse ; on ne voit nulle part un éclatement ou une déchirure des parois vasculaires. Le plus souvent, on trouve au milieu du foyer hémorragique un vaisseau, en règle générale une artère du type précapillaire. Dans les hémorragies microscopiques, les hématies sont rassemblées dans les espaces lymphatiques périvasculaires plus ou moins dilatés, et l'hémorragie présente alors une limite extérieure nette. Dans les foyers plus gros, l'hémorragie s'étend en dehors des gaines lymphatiques plus ou moins loin suivant les endroits et souvent très irrégulièrement. La plupart des plus gros foyers hémorragiques sont formés par la juxtaposition de foyers plus petits.

Les hématies extravasées ne montrent nulle part des altérations. Les cellules endothéliales des espaces lymphatiques périvasculaires ainsi que les cellules adventitielles des vaisseaux des foyers hémorragiques sont souvent tuméfiées et augmentées de volume. Exceptionnellement, on trouve des thromboses hyalines dans les artères précapillaires. Ça et là, les espaces lymphatiques périvasculaires de ces vaisseaux sont obstrués par des amas de fibrine hyaline, même en l'absence d'hémorragie. A part les hématies, on trouve constamment, mais en quantité variable des leucocytes polynucléaires aussi bien dans les gaines lymphatiques périvasculaires qu'au milieu des globules rouges extravasés dans les tissus. Ces leucocytes polynucléaires sont particulièrement abondants dans les ganglions centraux et encore plus dans la protubérance au milieu des globules rouges ; cependant, ils ne sont pas assez nombreux pour qu'on puisse parler d'une infiltration purulente. Les leucocytes se trouvent surtout

rassemblés autour des vaisseaux dans les foyers hémorragiques. A part ces altérations déjà décrites, on ne trouve aucune autre lésion dans le cerveau.

L'examen microscopique des hémorragies de la *pie-mère* révèle, ici aussi, la présence de nombreux leucocytes polynucléaires qui ne sont cependant nulle part aussi abondants que dans la substance cérébrale. Au niveau des foyers hémorragiques de la *pie-mère*, les cellules fixes du tissu conjonctif sont augmentées de volume et tuméfiées de sorte que la *pie-mère* paraît plus riche en cellules en ces points que normalement.

Le *cœur* ne présente aucune altération pathologique.

Dans le *foie* on trouve une dégénérescence graisseuse assez prononcée des cellules périphériques des lobules, tandis que les parties centrales ne montrent aucune lésion.

Dans la *rate*, le réticulum est augmenté et épaissi ; les petites artères présentent de l'épaississement de leurs parois avec généralement, dégénérescence hyaline.

Les *reins* montrent, ça et là, dans les parties sous-capsulaires de la substance corticale des foyers disséminés, où on trouve une prolifération du tissu conjonctif périglandulaire et péritubulaire. Les glomérules sont, pour la plupart, complètement oblitérés dans ces foyers. Les vaisseaux sanguins des reins ne présentent pas d'altérations.

A l'examen chimique on trouve de l'arsenic dans le *foie* (1 millig. 3 dans 100 gr. de *foie*), la *rate*, la *thyroïde*, le *pancréas*, le sang.

En résumé : encéphalite hémorragique aiguë, sans leptoménningite, néphrite interstitielle, dégénérescence graisseuse du *foie*.

ALMKVIST ne croit pas à une intoxication arsenicale typique en raison de l'absence de ses lésions habituelles : paralysie de l'intestin ; dégénérescence graisseuse des reins, du foie, du myocarde ; absence des hémorragies dans les différents organes, telles qu'on les observe dans l'empoisonnement par l'arsenic. Il rejette également l'hypothèse d'un processus infectieux, contre laquelle il mentionne l'absence de fièvre, et l'impossibilité où il se trouve d'indiquer l'origine de l'infection. L'auteur déclare ne pouvoir donner une explication satisfaisante.

Prise isolément, l'observation n'est pas facile à interpréter. Mais lorsqu'on la compare avec le nombre considérable de cas analogues publiés depuis, on arrive à la conclusion que le salvarsan doit être incriminé. Comme M. SICARD l'a indiqué, le 606 semble avoir une tendance toute spéciale à localiser son action nocive sur le système nerveux. Il n'est donc pas étonnant que les centres nerveux seuls présentent des lésions hémorragiques. D'ailleurs le malade était plutôt surmené dans les derniers temps (ALMKVIST), ce qui a pu faciliter l'éclosion des accidents. La néphrite interstitielle dont il était porteur a pu aussi jouer un certain rôle en rendant l'élimination plus lente. La dégénérescence graisseuse du foie est en faveur d'une intoxication.

L'hypothèse d'une réaction de Herxheimer n'est pas soutenable ici : les accidents ont été trop tardifs.

Observation 55. — HALLOPEAU (*Bulletin de l'Acad. de Médecine*, 1911, 3^e série, t. LXVI, p. 125).

M. X..., âgé de trente-cinq ans, de constitution robuste, grand, bien développé, a contracté la syphilis en 1902. On doit noter, dans ses antécédents, des habitudes d'éthylisme qui auraient été antérieurement des plus prononcées, mais dont il s'était départi depuis environ deux ans. Dans sa jeunesse il a eu de la chorée ; en 1909, une pneumonie.

Il a eu successivement un chancre, de la roséole, des plaques muqueuses, et depuis plusieurs années une éruption psoriasiforme palmaire et plantaire récidivante, dont la persistance entraînait un état névropathique.

Il a été traité d'abord par le mercure, puis dans les derniers temps, en raison de la persistance des accidents, par l'hectine, dont il lui a été fait 28 injections à 0 gr. 10, sans résultats. La dernière piqûre datait de trois mois environ.

En juillet 1911, il vient demander avec insistance à être traité par le 606, dans l'espoir d'être définitivement débarrassé de sa maladie.

Il lui est fait une première injection intra-veineuse de 0 gr. 30 de salvarsan ; elle est bien supportée. Le sixième jour on lui pratique une nouvelle injection de 0 gr. 40 du même médicament. Cette deuxième injection est, au contraire, suivie des accidents graves qui ont entraîné la mort. Quelques minutes après l'introduction du médicament, le malade est pris de sensations de sécheresse de la gorge, avec congestion de la face et angoisse. Ces phénomènes ne durent que quelques minutes. M. X... se promène dans l'après-midi sans ressentir de malaise. La nuit suivante, il éprouve

des sensations pénibles de nausées, suivies de vomissements. La deuxième nuit les mêmes phénomènes se reproduisent. Le lendemain, troisième jour. dans la matinée, M. X... est pris d'angoisse avec convulsions, rappelant les mouvements d'un malade atteint de la sclérose en plaques quand il veut boire; la température monte à 38°5; les urines sont claires, abondantes; le pouls normal et bien frappé. Il survient plusieurs crises convulsives avec mâchonnement; les yeux sont portés en haut et à gauche; il se produit une congestion de la face, un tremblement des membres supérieurs, des contractions cloniques et toniques. La température monte à 39° puis à 40°. Dans la nuit X... entre peu à peu dans le coma, et le matin il succombe au milieu d'une crise analogue aux précédentes.

Pas d'autopsie.

On a soulevé deux sortes d'objections:

1° On a reproché au médecin d'avoir fait les injections trop rapprochées; l'intervalle de cinq jours a paru insuffisant. Il suffit de faire remarquer que cet intervalle aurait été insuffisant si la première dose avait été la dose habituelle de 60 centigrammes. Or, on n'a injecté que 30 centigrammes la première fois. On était donc autorisé à rapprocher un peu les injections;

2° En l'absence d'autopsie on a parlé de la possibilité de lésions nerveuses, hépatiques, rénales latentes. Un fait est certain: le malade était alcoolique et pouvait avoir par conséquent des lésions hépatiques ou rénales. Ces lésions n'ont pu jouer

qu'un rôle prédisposant, en affaiblissant les moyens de défense de l'organisme contre les poisons. Il serait exagéré de leur attribuer un rôle de première importance. De plus, tant qu'elles restaient latentes, elles ne se traduisaient pas par des symptômes cliniques et ne pouvaient par conséquent pas constituer une contre-indication à l'emploi du salvarsan.

En raison des analogies cliniques nous engloberons ce cas dans le groupe des encéphalites hémorragiques sans lésions toxiques des reins (absence d'albumine).

Observation 56. — BERNARDOT (*Annales de Dermatologie*, janvier 1913).

Il s'agit d'une femme de vingt-cinq ans, robuste, pesant 75 kilos, atteinte d'ulcérations spécifiques de la jambe depuis deux ans.

Le 26 octobre 1911, elle reçoit une première injection intraveineuse de 40 centigrammes de salvarsan. Le lendemain elle se plaint de nausées, de céphalée pendant trois à quatre jours ; puis tout rentre dans l'ordre.

Le 14 novembre, nouvelle injection de 40 centigrammes de salvarsan. Le 17 novembre, au matin, la malade se sent fatiguée et garde le lit ; à 11 h. 1/2, en mangeant, elle pousse un cri, tombe étendue dans son lit sans connaissance, présente des convulsions toniques généralisées, puis cloniques pendant trois à quatre minutes. Elle tombe ensuite dans le coma avec respiration stertoreuse. Le même état persiste jusqu'au 19 novembre, entrecoupé de convulsions et la malade meurt à 8 heures du soir, avec une température de 41°4.

A l'autopsie, on trouve des méninges congestionnées et épaissies ; le foie et les reins congestionnés, quelques hémorragies sous-capsulaires au rein (BURNIER).

Tableau clinique et constatations nécropsiques habituels dans la mort rapide après les injections de 606.

Observation 57. — DARIER (*Bull. de la Soc. franç. de Derm. et de Syph.*, séance du 7 novembre 1912).

Un malade, âgé de trente et un ans, robuste, vigoureux, sans tare appréciable, syphilitique depuis six ans, avait été soigné par l'huile grise et le calomel.

En raison de la persistance des syphilides tuberculo-végétantes des membres inférieurs, on lui fit 3 injections intra-veineuses de néo-salvarsan de 60, 75 et 90 centigrammes. Les deux premières injections se passèrent sans incident, mais soixante-sept heures après la troisième injection, le malade fut pris brusquement d'une crise épileptiforme, suivie de phénomènes nerveux graves : stupeur, fièvre de 39°6 et la mort survint en dix-neuf heures.

A l'autopsie, on ne trouva qu'une congestion très intense des méninges et des viscères, sans lésions macroscopiques appréciables (BURNIER).

Cas comparable à celui de BERNARDOT, et montrant que le néo-salvarsan peut être aussi dangereux que le salvarsan.

Observation 58. — SCHLASBERG (*Dermatol. Zeitschrift*, n° 10, 1912).

Un homme de quarante-sept ans est atteint de syphilis

tertiaire, de néphrite chronique et de tuberculose pulmonaire. Traité en avril 1908 avec sept injections d'huile grise à 0 gr. 10 de mercure. Les urines renferment de l'albumine et des cylindres. Le 12 septembre 1911, on lui fait une injection intra-veineuse de 0 gr. 40 de salvarsan, laquelle est suivie de malaises, de céphalée, de fièvre (40°). Puis apparaissent des œdèmes, qui augmentent progressivement tous les jours. Enfin la mort arrive le vingtième jour après l'injection.

Autopsie. — Augmentation de volume des reins, néphrite chronique (WECHSELMANN).

Le malade est très probablement mort urémique. Les divers troubles constatés ayant fait suite à l'injection de 606, il semble que ce dernier ait aggravé la maladie.

Observation 59. — SELENEW (de Moscou) (*Dermatolog. Wochenschr.*, n° 27, 1912, p. 843)

Un ecclésiastique, âgé de cinquante ans, entra à la clinique pour une petite perforation ancienne de la cloison nasale, des plaques muqueuses amygdaliennes et une adénopathie généralisée. Le Wassermann était fortement positif.

Le 22 février, on lui fait une injection intra-veineuse de 0 gr. 50 de salvarsan, qui se passe sans incident. Les amygdales se nettoient. Le 4 mars, deuxième injection intra-veineuse de 0 gr. 50, suivie cette fois d'une forte réaction générale : température 39° 5 ; frissons, céphalée, vomissements, constipation, coloration ictérique des conjonctives, rougeur du visage. Le 7 mars, la température est normale, mais les vomissements persistent, de même que la céphalée ;

il existe un ictère modéré, et une douleur à la palpation dans la région de la vésicule biliaire.

9 mars. — Vomissements d'au moins un litre, vertiges, faiblesses, épistaxis ; pouls 118 ; température 36°1, 37°6.

11 mars. — L'état général s'affaiblit ; pouls faible ; vomissements ; une seule selle, crises de colique hépatique (?). Mort.

A l'autopsie on trouve deux ulcères ronds du pylore, gros comme un pois, dont un perforé avec péritonite purulente ; une tuberculose chronique et miliaire aiguë des deux sommets (BURNIER).

Le malade est évidemment mort d'une péritonite purulente par perforation d'ulcère pylorique latent. Il n'est pas impossible que le salvarsan ait favorisé la perforation par les vomissements qu'il a provoqués. Néanmoins en l'absence d'arguments plus sérieux nous rangerons ce cas dans le groupe des morts indépendantes du 606.

Observation 60. — M. L. JACQUET (*Gaz. des Hôp.*, 20 oct. 1910, p. 1625).

Il s'agit d'un homme de quarante-deux ans, alcoolique, sans antécédents syphilitiques avérés, portant un syphilome ulcéreux à la cuisse droite, datant environ d'un mois, et égal en dimension à une pièce de 5 francs en argent. Depuis quelques années, troubles digestifs importants : crises douloureuses, vomissements alimentaires, mais non sanglants ; dilatation gastrique considérable. Pas de cachexie.

Wassermann positif.

Le malade est mis à la diète lactée, puis hydrique. Injec-

tion intrafessière de 50 centigrammes de 606, le 17 septembre 1910. Réaction douloureuse très vive, réaction thermique modérée. Très rapidement l'ulcère se sèche et l'épidermisation apparaît. Mais au septième jour surviennent des vomissements abondants de liquide noirâtre, à odeur butyrique et du melæna. L'anémie et la faiblesse augmentent rapidement, et le 29 septembre, douze jours après l'injection, le malade succombe.

A l'autopsie : Ulcère de l'estomac, à bords calleux, avec sténose pylorique, vaste dilatation stomacale et périgastrite.

Il n'est pas du tout certain qu'il y ait une relation entre l'injection de 606 et les hématomésés abondantes ayant entraîné la mort. D'ailleurs, les vomissements n'ont apparu que le septième jour après l'injection, ce qui tendrait à prouver que la mort a été indépendante du 606.

Observation 61. — LANE (*British med. Journal*, 23 septembre 1911, p. 67).

Homme de vingt-neuf ans, avec syphilis maligne depuis 1909, ayant rétrocédé une première fois par le traitement mercuriel. En février 1910, récédive avec ulcération des deux joues, des lèvres et du palais.

Le 22 février, 50 centigrammes de 606 en injection intraveineuse, suivie de suite de vomissements et de collapsus. Deux jours après survient un ictère intense : le malade est d'une couleur brun-noirâtre de la tête aux pieds.

Le 1^{er} mars, délire ; le lendemain, mort.

Pas d'autopsie.

Il est clair qu'il s'agit d'un ictère grave avec ses phénomènes nerveux, ayant emporté le malade en cinq jours. Il est également clair que cet ictère grave s'est développé deux jours après l'injection intra-veineuse de salvarsan. Il est donc certain que le salvarsan est intervenu dans sa production.

En se basant sur ce fait que l'observation est incomplète, et qu'en particulier, les renseignements manquent sur l'état des différents viscères avant l'injection, on a soutenu que le malade devait avoir un foie malade et que ce foie malade avait été la cause de tous les malheurs. Il n'y a *aucune* preuve en faveur d'une tare hépatique antérieure. Et même, si cette tare avait existé, il n'en serait pas moins vrai que sans le salvarsan, le malade ne serait pas mort. C'est le salvarsan qui a provoqué l'ictère grave suivi de mort chez un malade dont le foie n'était probablement pas absolument normal.

Observation 62. — PORTNER (WECHSELMANN, *Über die Pathogenese der Salvarsantodesfälle*, p. 8).

Homme de trente sept ans, fort et gros. Chancre induré au commencement d'avril 1912. Le 21 mai, la réaction de Wassermann est positive. On fait une piqûre mercurielle.

Le 24 mai, injection intra-veineuse de 40 centigrammes de salvarsan. Après l'injection, le malade prétend avoir eu plusieurs selles diarrhéiques, et quelques jours après une fois la sensation de vertiges. Puis tout est rentré dans l'ordre.

Le 13 juin, seconde injection intra-veineuse de 40 centigrammes de salvarsan, faite sans difficultés. Très peu de

temps après l'injection, le patient éprouve des douleurs intenses dans les articulations du poignet et du cou-de-pied gauches, empêchant tout mouvement. Un médecin appelé le trouve dans le collapsus, avec un pouls très accéléré, à peine perceptible et ordonne du camphre. Il y aurait eu de la fièvre.

A l'examen, le facies du malade exprime la souffrance. Sur les deux cuisses, érythème intense et diffus, contrastant avec la coloration remarquablement pâle et bleuâtre de la jambe gauche. Les orteils du côté gauche sont cyanosés. La main gauche présente également à partir de l'articulation du poignet le même aspect pâle, bleuâtre, légèrement cyanotique avec teinte bleue très marquée des extrémités digitales.

Le pouls est très accéléré, peu perceptible. Température 38°8.

Le 15 juin 1912, la cyanose persiste du côté gauche comme précédemment, plus marquée à la jambe qu'au bras. Les douleurs ont un peu diminué ; cependant les mouvements passifs arrachent des cris au malade. Les deux cuisses sont de couleur rouge vif. Faiblesse générale. Pouls très petit, à peine perceptible, très accéléré. Température 39°5. Le malade vomit fréquemment et a des épreintes. Dès qu'il absorbe un aliment (du lait), les vomissements réapparaissent. Traces d'albumine dans les urines.

A ce moment, le malade est envoyé dans le service de WECHSELMANN. Les renseignements recueillis par lui diffèrent sur plus d'un point de ceux donnés par PORTNER.

D'après WECHSELMANN, l'infection syphilitique remontait à neuf ans ; le malade avait suivi à cette époque un trai-

tement par des frictions mercurielles. Le malade était un alcoolique invétéré et un gros fumeur. Après la première injection du 24 mai, il tomba malade le 30 avec des malaises généraux, des frissons, des vomissements, de la rougeur des yeux. Le 2 juin, malgré cela il alla à une course. Le même jour, une éruption rouge se développa sur les cuisses, les bras, le tronc. Il ressentait des vertiges et de la fatigue. Immédiatement après la seconde injection, le 13 juin, il était très souffrant et vomit beaucoup ; il se plaignit que l'injection avait été très douloureuse. Un officier de santé appelé constata qu'il n'y avait pas de pulsations radiales à gauche. Vers 4 heures du soir son état s'aggrava ; la main et le pied gauches étaient froids « comme de la glace », des douleurs violentes apparurent que la morphine ne put calmer. Le malade, très agité, voulait se suicider.

A son entrée dans le service de WECHSELMANN, le 15 juin, le malade déclare qu'il est un peu déprimé, et souffre de maux de tête. La partie supérieure de la face et le front sont recouverts d'un érythème en régression ; il y a une légère conjonctivite. Le bras gauche est paralysé, la jambe gauche est parétique, cependant le malade peut la soulever. Rétention d'urine nécessitant le cathétérisme. L'urine est de couleur brun foncé. Les selles sont noires, pultacées ; le malade vomit des matières noires. Les réflexes rotuliens sont conservés. Le pouls radial faible à droite, manque à gauche (perceptible à l'humérale).

L'état reste stationnaire. L'urine contient de l'albumine et des cylindres granuleux. Une ponction lombaire, le 16 juin, ne produit aucun soulagement ; le liquide contient de l'albumine, des cellules, et donne un Wassermann négatif. Le

malade vomit toujours des matières noires ; il est obnubilé, cependant il répond. Pas de coma, pas de convulsions. Le 17 juin, à 9 heures du matin, la mort arrive au milieu de symptômes d'asthénie cardiaque progressive, avec une élévation de température de 38°4.

Autopsie. — Défaut partiel de la paroi crânienne (le malade avait été opéré en 1904 pour épilepsie traumatique). Ramollissement cérébral. L'examen microscopique du cerveau ne montre rien qui corresponde à un processus inflammatoire aigu. On trouve une vieille leptoméningite fibreuse avec des altérations cellulaires de la couche des cellules pyramidales, probablement d'origine alcoolique. Dégénérescence graisseuse du foie avec prolifération interstitielle. Néphrite parenchymateuse. Hémorragie sous-endocardique, hémorragies de la muqueuse du jéjunum. Thrombose de l'artère radiale gauche.

Donc, d'après WECHSELMANN, le malade, alcoolique invétéré, syphilitique depuis neuf ans, aurait présenté des phénomènes d'intolérance, malaises, frissons, vomissements quelques jours après sa première injection. Un peu plus tard se serait montré l'érythème scarlatiniforme toxique des cuisses.

La seconde injection aurait été très douloureuse, suivie immédiatement de forts vomissements. Vers 4 heures du soir la main et le pied gauches se seraient refroidis. A l'autopsie on trouva une thrombose de l'artère radiale gauche, là où l'injection intra-veineuse avait été faite.

PORTNER, lorsqu'il publia ce cas, attribua la mort à

une intoxication par le salvarsan. WECHSELMANN, en publiant ultérieurement les résultats de ses observations, a montré que l'injection avait été très probablement poussée dans l'artère radiale gauche. Il y a donc eu une faute très grave de technique.

Mais la thrombose de l'artère radiale, si elle jette la lumière sur un certain nombre de symptômes observés du côté du bras, n'explique pas toutes les particularités du cas, comme la néphrite parenchymateuse, avec albumine et cylindres, la dégénérescence graisseuse du foie, les hémorragies sous-endocardiques et de la muqueuse jéjunale, ni les épreintes, les vomissements, etc. etc., qui semblent relever d'une action toxique du salvarsan. Néanmoins, étant donné qu'il y a eu faute de technique, c'est-à-dire un bouleversement des conditions normales dans lesquelles le médicament doit être administré, il serait injuste de rendre le salvarsan responsable de ces troubles.

Le jour où PORTNER communiqua son cas à la Société de Dermatologie de Berlin, LESSER fit allusion pendant la discussion qui suivit à un cas de mort publié par RISSOM, lequel ressemblerait beaucoup à celui de PORTNER.

II. — AORTITE SYPHILITIQUE

Observation 63. — M. SPIETHOFF (*Münch. med. wochenschr.*, n° 4, 1911, p. 194).

Il s'agit d'une femme souffrant de crises gastriques de

nature indéterminée et portant en plus une légère insuffisance aortique bien compensée. L'examen complet du cœur, soit clinique, soit radioscopique, ne révèle aucune autre tare pathologique. La réaction de Wassermann est positive. On fait une injection sous-cutanée de 30 centigrammes de salvarsan.

Pendant les premiers jours qui suivent l'injection, la malade se porte bien; mais bientôt s'installe une insuffisance cardiaque qui va en augmentant et emporte la malade onze jours après l'injection.

A l'autopsie, on trouve, en dehors de l'insuffisance aortique, une aortite syphilitique, de la sclérose marquée des artères coronaires, de la dégénérescence du myocarde.

Il est toujours difficile d'indiquer la relation entre des troubles apparaissant tardivement et l'injection de salvarsan. Il a pu s'agir ici d'une mise en circulation tardive du salvarsan déposé dans les muscles fessiers, ce qui a pu provoquer des troubles dans le fonctionnement d'un cœur profondément taré. L'action nocive du salvarsan sur le cœur nous est démontrée par les collapsus menaçants qu'on a observés chez des sujets qui avaient un cœur très légèrement touché par le tabac ou l'alcool (MARTIUS).

Nous attirons l'attention dès maintenant sur la triade de MARTIUS trouvée à l'autopsie: aortite syphilitique, sclérose des coronaires, myocardite.

Observation 64. — KLINGMÜLLER (*Münch med. Woch.*, n° 41, 1911, p. 2145).

Une femme de vingt-six ans, en bonne santé apparente, se

plaint occasionnellement de quelques douleurs dans la région précordiale. Un examen clinique soigné du cœur, ainsi que l'exploration par les rayons X ne montrent l'existence d'aucune lésion. La malade elle-même dit n'avoir jamais eu de manifestations syphilitiques; elle a cependant fait deux fausses couches. La réaction de Wassermann est très fortement positive. On lui injecte 0 gr. 30 de 606 dans la veine cubitale, ce qui est bien supporté.

La malade travaille au jardin, le jour même de l'injection, malgré les conseils du médecin. Elle meurt trois jours après avec des symptômes d'asthénie cardiaque progressive.

Autopsie. — Thrombose de la paroi de la veine cubitale au niveau de l'injection. Embolie de l'artère pulmonaire, aortite syphilitique, sclérose des artères coronaires, dégénérescence du myocarde.

NOTE. — Cette même observation a été publiée par MARTIUS (*Münch. med. Wochenschr.*, n° 20, 1911) sous le nom de cas du D^r K. DE K.

Le fait que la malade a fourni un travail physique après son injection intra-veineuse, a probablement agi comme une cause prédisposant à l'asthénie cardiaque en augmentant le travail du cœur. La malade a succombé à cette asthénie cardiaque faisant suite à l'injection de salvarsan et non à une embolie pulmonaire consécutive à une injection mal faite comme on l'a prétendu.

La thrombose de la paroi veineuse au lieu d'injection ne montre nullement une faute de technique. Elle a pu très bien se former sous l'influence des mouvements plus ou moins violents que la malade

a exécutés en faisant du jardinage, à un point de la paroi veineuse qui avait été traumatisé par la piqure. Quant à l'embolie pulmonaire, voici ce qu'en pense MARTIUS : « Ces embolies ne doivent guère être considérées comme la cause de la mort, puisqu'elles étaient apparemment très petites et furent trouvées en petit nombre. »

Observation 65. — M. MARTIUS (*Münch. Med. Wochenschr.*, n° 20, 1911, p. 1067).

Il s'agit d'une femme de cinquante-six ans, souffrant de crises d'angine de poitrine. Cliniquement on constate une aortite syphilitique et une insuffisance aortique. La radioscopie révèle une dilatation diffuse de la portion ascendante de l'aorte, sans anévrisme. Les crises d'angine avec arythmie augmentant toujours d'intensité malgré des frictions, on lui injecte 0 gr. 50 de salvarsan en suspension neutre dans la région interscapulaire. Les attaques cessent d'abord complètement ; quinze jours après, cependant, survient une légère crise. Le lendemain, la malade quitte l'hôpital sur sa demande. Deux jours après elle meurt subitement chez elle, vraisemblablement pendant une crise grave d'angine de poitrine.

Autopsie. — Hypertrophie du ventricule gauche ; insuffisance aortique prononcée, aortite syphilitique, rétrécissement orificiel des coronaires. Œdème pulmonaire, hydrothorax, hydropéricarde ; néphrite interstitielle légère. Nécrose locale au lieu d'injection.

La mort a été très vraisemblablement indépendante du 606. D'ailleurs les crises, après avoir cessé,

avaient repris depuis peu, ce qui rend probable la mort subite par angine de nature syphilitique.

Observation 66. — D^r VON K. à S. (MARTIUS. *Münch. Med. Wochenschr.*, n° 20, 1911, p. 1067).

Homme atteint d'aortite syphilitique qui meurt pendant l'injection.

Autopsie. — Aortite syphilitique et rupture d'un anévrisme de l'aorte thoracique au-dessus du diaphragme, caché par celui-ci. Son siège n'avait pas permis de le reconnaître par l'examen physique.

Ce sont là des cas qu'on ne peut pas prévoir ; heureusement ils doivent être rares.

Observation 67. — KOBLER (*Gesellschaft für inn. Medizin u. Kinderheilk in Wien.*, 3 nov. 1910).

Un cas de mort à la suite de rupture d'un anévrisme méconnu.

Observation 68. — JADASSOHN (*Deutsche med. Woch.*, n° 51, 1910).

Homme de quarante ans, avec état général très mauvais par suite d'une anémie syphilitique ; de plus, atteint d'anévrisme aortique. On lui injecte 40 centigrammes de salvarsan. Après une légère élévation de température, celle-ci redevient normale. Neuf jours après le malade meurt.

Autopsie. — Anévrisme aortique ; infarctus de la rate et du rein ; pneumonie de la base gauche.

Mort indépendante du 606, par maladie intercurrente.

Observation 69. — HAMEL (*Deutsche med. Wochenschr.*, n° 3, 1911, p. 141).

Un malade atteint d'anévrisme aortique meurt trois mois après l'injection :

Pas d'autres renseignements.

Mort très probablement indépendante du 606.

Parmi les 7 cas de mort qui constituent ce groupe, 2 seulement sont imputables au 606 : ceux de SPIETHOFF et de KLINGMÜLLER. Ce n'est pas l'intoxication qui a été la cause de la mort, mais l'action spéciale du 606 sur un cœur déjà profondément touché. Ils ne présentent donc pas un très grand intérêt. Deux autres malades, ceux de VON K. à S., et de KOBLER ont succombé à la rupture d'un anévrisme non diagnostiqué, ce qui met en cause non pas le 606, mais l'injection. Dans les trois autres, la mort ne paraît avoir aucune relation avec le 606.

III. — SYPHILIS CÉRÉBRALE

Observation 70. — DE FAVENTE (*Giorn. ital. delle mal. ven. e. delle pelle*, 1912, p. 177).

Un homme, âgé de trente et un ans, avait la syphilis depuis dix ans. Il avait eu 3 injections de calomel au début de la maladie. Il se plaignait de forts maux de tête surtout nocturnes et la réaction de Wassermann était positive. On lui fit une injection intra-veineuse de 48 centigrammes de salvarsan. Aussitôt après il eut un violent frisson, suivi de fièvre,

39^e4. Dans la nuit il présenta de la contracture musculaire accompagnée de perte de connaissance et de tous les caractères d'une crise épileptique avec morsure de la langue et émission involontaire d'urines. L'état convulsif dura une heure et demie et fut suivi de collapsus. Le malade mourut à 6 heures du matin.

A l'autopsie on a trouvé de la méningite syphilitique de la base, des gommes diffuses dans tout le foie, de l'œdème, de la congestion et de petites hémorragies du cerveau, une petite hémorragie du myocarde et de la dégénérescence des reins (AMADO).

Quatre autres malades injectés le même jour eurent des phénomènes d'intoxication grave. Une femme âgée de vingt-deux ans est restée dans un état particulièrement grave pendant deux jours : elle a eu une diarrhée abondante avec des vomissements et des attaques convulsives. Elle s'en est bien remise et actuellement elle est parfaitement guérie. Les trois autres malades ont eu de la fièvre, des vomissements, de la diarrhée ; deux ont eu de l'albumine dans les urines pendant quelques jours.

Des troubles identiques observés chez plusieurs personnes injectées le même jour rendaient probable une altération du salvarsan. M. EHRLICH, ayant examiné un échantillon de la solution, a rejeté l'idée d'une altération et a incriminé les toxines bactériennes que l'eau distillée pouvait renfermer. « YAKIMOFF, s'appuyant sur des expériences faites sur des animaux, a montré que la toxicité du salvarsan est augmentée de beaucoup si des toxines microbiennes viennent

s'ajouter à la solution de WECHSELMANN » (AMADO). C'est cette augmentation de toxicité qui aurait provoqué les accidents graves chez les cinq malades injectés, et dont l'un, atteint dans ses moyens de défense par ses lésions hépatiques et méningées, a succombé. Il n'en est pas moins vrai que le malade est mort *intoxiqué* par le salvarsan. Les symptômes qu'il a présentés et les lésions qu'on a constatées à l'autopsie se superposent à ceux observés chez des malades exempts de toute tare pathologique et ayant reçu leur salvarsan dans une eau fraîchement distillée et fraîchement stérilisée. Voici pourquoi nous rapprochons ce cas des autres.

Observation 71. — M. MARTIUS (*Münch. Med. Wochenschr.*, n° 20, 1911, p. 1067).

Homme de trente-neuf ans, de forte constitution, atteint de syphilis cérébrale et se plaignant de troubles cardiaques depuis juin 1910. L'examen clinique montre l'existence d'une insuffisance aortique ; à part cela, rien de spécial à signaler. Le cœur est régulier. Comme il n'existait aucune rupture de compensation, on se décide à lui faire une injection intra-veineuse de 0 gr. 50 de salvarsan dans 250 centimètres cubes de sérum.

Le soir même surviennent des malaises et des vomissements. Le malade paraît plutôt somnolent.

Dans la nuit, son état s'aggrave rapidement et il meurt cinq heures après l'injection.

Autopsie. — Grosse hypertrophie des deux ventricules ; insuffisance aortique prononcée ; aortite syphilitique. Sclé-

rose des artères coronaires avec rétrécissement ; myocardite diffuse avec amincissement du myocarde à la pointe (anévrisme cardiaque). Œdème pulmonaire, *dégénérescence* et *nécrose épithéliale* des deux reins.

Le malade est mort en présentant une faiblesse cardiaque progressive, accompagnée de phénomènes qu'on observe souvent dans les intoxications : malaises, vomissements, somnolence (MARTIUS). A remarquer la triade de MARTIUS et la néphrite toxique.

Observation 72. — WERTHER (Dresden) (*Munch. Med. Wochenschr.*, n° 10, 7 mars 1911).

Il s'agit d'un homme de soixante ans, très anémié, traité depuis des années pour une syphilis cérébrale.

Il est apathique et présente une hémiparésie.

On lui fait une injection intra-musculaire de 0 gr. 40 de 606. Il meurt le *lendemain*.

A l'Autopsie : Gros foyer de ramollissement ; endartérite gommeuse des artères cérébrales, aortite et *dégénérescence* du muscle cardiaque.

Les lésions trouvées à l'autopsie peuvent expliquer amplement la mort. Cependant celle-ci étant survenue le lendemain même de l'injection, on se demande si le salvarsan n'a pas eu une influence néfaste ou s'il ne s'est pas agi simplement d'une coïncidence. L'absence de renseignements sur les phénomènes cliniques observés après l'injection rend impossible l'interprétation exacte du méca-

nisme de la mort ; mais étant donné que le malade avait une aortite syphilitique et de la dégénérescence du myocarde, il est permis de penser que l'action nuisible du 606 sur le cœur a dû provoquer un collapsus mortel. C'est d'ailleurs la conclusion de MARTIUS, M. LEREDDE pense à une réaction de Herxheimer probable.

Les quatre observations qui suivent, dues à MM. le Dr. VON D. à M., JADASSOHN, PLEHN et SCHIELE, concernent des malades très gravement atteints, injectés *in extremis*, et ne présentent par conséquent aucun intérêt au point de vue qui nous occupe.

Observation 73. — Dr VON D. A M. (MARTIUS, *Munch. med. Wochensch.*, n° 20, 1911, p. 1067).

Il s'agissait d'un cas de syphilis cérébrale avec troubles cérébraux graves. On fit une injection intra-fessière de 0 gr. 60 de salvarsan en solution alcaline comme suprême ressource thérapeutique. Le malade était déjà irrémédiablement perdu ; depuis longtemps il était très abattu, perdait ses matières ; et son état cachectique faisait tous les jours de rapides progrès.

La mort survint trois jours après l'injection avec des symptômes d'asthénie cardiaque.

Autopsie. — Non mentionnée.

Observation 74. — JADASSOHN (*Deutsche med. Woch.*, n° 51, 1910).

Un homme de quarante ans, atteint à la fois de syphilis cérébrale grave, de myocardite grave et ayant un collapsus

cardiaque au moindre effort. JADASSOHN, sur la prière de la mère du malade fait une injection de 0 gr. 10 de 606, quoique le malade soit *in extremis*. Le lendemain, le malade meurt (DREYFUS).

Observation 75. — PLEHN (*Deutsche med. Woch.*, n° 2, 1911)

Ce malade, âgé de quarante-neuf ans, est atteint d'une syphilis cérébro-spinale depuis juillet 1910, pour laquelle il a d'ailleurs été traité.

Le 1^{er} octobre il présente des symptômes de paralysie des jambes, de la vessie et de l'intestin ; troubles de la parole et de l'intelligence, cystite, convulsions. Malgré une cachexie accentuée, avec eschare et mauvais poulx, on lui fait une injection de 0 gr. 50 de 606 le 3 octobre 1910.

Mort le lendemain.

Autopsie. — Destruction purulente presque complète des deux reins.

Observation 76. — SCHIELE (*St.-Petersburger Med. Wochensch.*, n° 33, 1911).

Homme de vingt-huit ans, éthylique. Syphilis de huit ans, traitée irrégulièrement par du mercure. Il y a une parésie de la moitié gauche du corps avec troubles de la déglutition et de la parole.

Une injection sous-cutanée de 0 gr. 40 de 606 n'entrave pas la marche d'une paralysie progressive, et le malade meurt cinq jours après l'injection.

Autopsie. — Foyer de ramollissement énorme du cervelet. Leptoméningite syphilitique chronique de la convexité. Artériosclérose des artères de la base (DREYFUS).

Observation 77. — HAMMEL (*Deutsche Med. Wochenschr.*, n° 3, 1911, p. 141).

Un malade atteint de méningite syphilitique grave, meurt onze jours après l'injection par suite de la rupture d'un petit anévrysme de l'artère sylvienne, constatée à l'autopsie.

Mort indépendante du 606.

Observation 78. — HEINE (*Munch. Med. Wochenschr.*, n° 49, 1910, p. 2610).

Syphilis cérébrale ancienne; dose 0 gr. 70 de 606. Pas d'autres renseignements.

Observation 79. — FRANKEL et GROUVEN (*Munch. Med. Wochenschr.*, n° 34, 1910, p. 1771).

Un homme de vingt-cinq ans, syphilitique depuis plusieurs années, présente des troubles de la parole, de la surdité verbale. Le 5 août 1910, on lui injecte 40 centigrammes de 606, dilués dans 15 centimètres cubes d'eau, dans une veine du pli du coude gauche. Un quart d'heure après l'injection surviennent des symptômes d'intoxication arsenicale: malaise général, vomissements, douleurs abdominales atroces; le pouls, petit, ne se relève pas malgré de nombreuses piqûres d'huile camphrée. Le malade succombe trois heures après l'injection.

Autopsie. — Épanchement ventriculaire; ramollissement étendu du lobe temporal gauche, leptoméningite chronique de la convexité. Cœur flasque; hypoplasie du rein; rate tuméfiée; hyperhémie du foie. De l'arsenic en grande quantité dans la rate, les poumons et le foie.

Le fait d'avoir injecté dans les veines 40 centigrammes de 606 dilués dans 15 centimètres cubes d'eau constitue une faute grave de technique.

Sur les dix cas qui viennent d'être passés en revue, nous ne retiendrons que celui de DE FAVENTE comme étant dû à une intoxication. Le cas de FRÄNKEL et GROUVEN s'élimine naturellement par le mode d'administration défectueux du médicament. Ceux de MARTIUS et de WERTHER sont des morts par asthénie cardiaque, sur lesquels nous reviendrons plus loin. Le cas de HEINE ne peut être pris en considération. Enfin, les cinq autres sont indépendants du 606.

IV. — SYPHILIS TERTIAIRE DE DIVERS ORGANES

Observation 80. — HOFFMANN (*Münch. med. Wochenschr.*, n° 4, 1912, p. 192.)

Un homme de quarante-deux ans, a contracté la syphilis il y a cinq ans et demi. Il a été traité depuis par trois cures de frictions mercurielles et par l'iodure de potassium. Actuellement, il est atteint de paralysie des deux membres inférieurs, avec troubles de la sensibilité surtout prononcés du côté gauche, de difficulté de la miction. L'urine ne contient ni albumine ni sucre. Une ponction lombaire donne issue sous une forte tension à un liquide louche, légèrement sanguinolent, contenant des lymphocytes et donnant un Wassermann positif. On diagnostique une myélite syphilitique transverse, probablement gommeuse, localisée à la partie inférieure de la moelle dorsale.

Le 3 mars 1911 on fait une injection intra-veineuse de 0 gr. 60 de salvarsan dans 300 centimètres cubes de sérum faiblement alcalin. Une demi-heure après, le malade est pris de frissons violents ; peu après surviennent des vomissements ; la température monte à 39°7, le pouls à 116. A 9 heures du soir, trois heures après l'injection, les vomissements persistent, la céphalée est intense. Dans la nuit, le malade a des sueurs profuses.

Le lendemain matin, il est dans un état de prostration marquée, ne réagit pas aux appels, il a de l'incontinence des sphincters. Les pupilles sont rétrécies et réagissent peu à la lumière ; il y a une parésie nette du facial inférieur du côté gauche, le bras gauche est également paralysé.

Le malade paraît souffrir de céphalée violente : il porte fréquemment sa main droite à sa tête. Secousses spontanées aux deux jambes.

Après une amélioration passagère, le 6 mars, il entre de nouveau dans le coma, le ventre se ballonne, la température monte, et il meurt le 12 mars, un peu après six heures du matin, le neuvième jour après son injection.

A l'autopsie, on trouve un foyer récent de ramollissement dans la capsule interne droite, une sclérose marquée de l'artère basilaire et de ses branches, une atrophie brune du cœur et du foie, une légère sclérose de l'aorte ascendante, congestion modérée de l'estomac, de l'intestin grêle, des deux reins et de la rate. Gomme de la moelle dorsale ; dégénérescence des cordons postérieurs au-dessus, des cordons latéraux au-dessous d'elle. Le sang du cadavre donne une réaction de Wassermann faiblement positive. La recherche

de l'arsenic dans le sang et dans le foyer de ramollissement donne un résultat négatif.

Les accidents éclatent une demi-heure après l'injection ; ils sont caractérisés par des frissons, des vomissements, une élévation de température, de la céphalée, tous symptômes qui sont souvent observés dans les cas mortels après injection de 606. Le malade tombe dans le coma ; des secousses spontanées existent dans les deux jambes ; son état est grave, mais le troisième jour se dessine une amélioration passagère. C'est là, très probablement, cette curieuse particularité bien connue des médecins légistes qu'on observe dans l'empoisonnement par l'arsenic. Le coma lui fait suite, le ventre se ballonne, la température monte et le malade meurt neuf jours après son injection.

Voilà un tableau qui ressemble singulièrement à l'intoxication arsenicale. La congestion de l'estomac, de l'intestin grêle, des reins et de la rate vient raffermir notre conviction. Quant au foyer de ramollissement, il se voit assez souvent dans la mort par le 606. Dans le cas présent la sclérose de l'artère basilaire, les altérations hépatiques ont pu favoriser l'éclosion des accidents.

Observation 81. — HAMEL (*Deutsche Méd. Wochenschr.*, n° 3, 1911, p. 141).

Un malade, atteint de myélite ascendante meurt six jours

après l'injection de 606, sans que sa maladie ait été influencée par le médicament. Pas d'autres détails.

Mort indépendante du 606.

Observation 82. — HRDLICZKA (*Wiener Klin. Wochenschr.*, n° 21, 1911, p. 745).

Un jeune officier, âgé de trente-trois ans, appartenant à une famille saine, contracte la syphilis en mars 1903. Le chancre est suivi d'une roséole; il fait une cure de trente frictions. Au commencement de 1904 surviennent une syphilde ulcéreuse et de la périostite des deux tibias qui guérissent après vingt piqûres de sublimé. A la fin de 1904 un oculiste note: Papille un peu gris-rougeâtre; aspect légèrement lavé de sa périphérie; un peu de tuméfaction papillaire bilatérale. Champ visuel et vision, normaux.

Jusqu'à l'année 1908, le malade a fait une cure mercurielle tous les ans, quoiqu'il n'ait eu aucune manifestation syphilitique. Depuis il se sentait très bien et ne faisait plus de traitement. En octobre 1910, dans un hôpital de garnison, on lui fait, sur sa demande, une injection intrafessière de 0 gr. 60 de 606 en émulsion neutre. Il résulte de renseignements obtenus par HRDLICZKA qu'à ce moment il aurait été porteur d'une périostite localisée au tiers supérieur du tibia et d'une adénopathie généralisée. Le Wassermann aurait été positif.

Le 27 octobre, trois jours après l'injection, le malade rejoint son poste et reprend son service actif.

Dans la seconde moitié du mois de janvier apparaissent des troubles gastriques: anorexie, quelques nausées vagues

avec faiblesse générale. A ces symptômes s'ajoutent bientôt des troubles de la vue et des vertiges, qui l'obligent de rentrer chez ses parents à Vienne.

HRDLICZKA, qui voit le malade pour la première fois le soir du 6 février 1911, se trouve en présence d'un homme de forte constitution, mais avec une musculature très flasque. Il constate une forte atrophie des inter-osseux, une légère tuméfaction ganglionnaire aux aînes, une amnésie marquée pour tous les événements survenus depuis l'injection avec confusion dans les souvenirs ; légère exagération des réflexes rotuliens. Le malade se plaint d'insomnie, de vertiges, lorsqu'il marche se tient debout ou assis de ne pas bien voir et de ne pouvoir lire les journaux. Sa démarche est chancelante. *Il n'a pas de céphalée.* Oûië normale ; pas de bourdonnements d'oreille. Tous les autres organes sont normaux, sauf le cœur où on note un léger souffle systolique de la base. Pas de fièvre.

Le lendemain, 7 février, examen des yeux : Nystagmus horizontal à petites oscillations lorsque le malade regarde à droite ; nystagmus à grandes oscillations lorsqu'il regarde à gauche. Les autres mouvements des yeux sont normaux. Pupilles égales ; réaction pupillaire vive à la lumière et à l'accommodation. La papille optique des deux côtés porte les mêmes lésions : tuméfaction papillaire très légère, couleur légèrement rouge-gris sale, surtout aux bords qui sont opaques. Pas d'exsudat, ni d'hémorragie sur les papilles et dans leur voisinage.

12 février. — Même état qu'antérieurement. Toujours pas de céphalée.

13 février. — Wassermann négatif.

Excision de l'induration qui existait au lieu d'injection. L'examen de la pièce révèle l'existence d'une grande quantité de salvarsan, ainsi que de l'arsenic libéré par ce dernier.

Dans les quinze jours qui suivent, la faiblesse générale augmente malgré le bon appétit du malade ; le pouls monte progressivement jusqu'à 120. Les troubles du côté du nerf vestibulaire augmentent également. La vision est variable. Les maux de tête sont toujours niés ; le malade est un peu apathique. L'insomnie, qui existait depuis le commencement, devient complète malgré l'emploi de véronal et de sulfonal. La nuit on a de la peine à retenir le malade au lit. La température monte graduellement. Le 28 février, pour la première fois, on note une légère raideur de la nuque et une légère parésie du facial droit, ainsi que de la difficulté de la parole. Le 1^{er} mars, on note de l'hypéresthésie des téguments et le signe de Kernig.

Malgré la réaction de Wassermann, négative on fait en présence de l'aggravation de l'état du malade des frictions mercurielles énergiques et on donne de grosses doses de KI à l'intérieur. L'état va en s'aggravant. La raideur de la nuque, l'apathie vont toujours en augmentant ainsi que la température qui atteint dans les deux derniers jours 40°. Le malade meurt le 8 mars 1911.

Pas d'autopsie,

L'absence de céphalée, l'absence du signe d'Argyll-Robertson, qui est le signe de la syphilis cérébrale par excellence, réunies à la réaction de Wassermann négatif rendent la syphilis peu probable.

L'atrophie marquée des inter-osseux, les troubles

du côté du nerf vestibulaire aiguillent le diagnostic dans une autre direction : *l'arsenicisme chronique*. Voici ce que dit HRDLICZKA : « En réalité, nous trouvons ici la plupart des symptômes qu'on rencontre dans les intoxications par les arsenicaux : perte de la mémoire, insomnie, absence de céphalée, asthénie généralisée, troubles de la vue (qui rappellent l'atoxyl) et les troubles du nerf vestibulaire sans lésions de l'acoustique qui ont été observés récemment après le salvarsan par FINGER et MEYER ».

L'évolution de la maladie n'est pas un obstacle à cette manière de voir, puisque dans l'empoisonnement avec les autres composés arsenicaux des semaines et des mois peuvent s'écouler avec un bien-être relatif avant qu'éclatent les symptômes de l'intoxication mortelle (HRDLICZKA).

EHRlich, à qui l'observation avait été communiquée avant sa publication, a soutenu qu'il s'agissait de syphilis cérébrale, que les lésions des nerfs crâniens étaient d'origine spécifique et que le traitement anti-syphilitique n'avait pas été appliqué en temps utile.

En l'absence d'autopsie, et avec un tableau clinique aussi peu caractéristique, il n'est pas possible d'arriver à une conclusion ferme.

Observation 83. — HANS WILIGE (*Munch. Méd. Wochenschr.*, n° 46, 1910, p. 2403).

Homme de quarante-quatre ans. Infection probable en 1892. Diabétique depuis 1902. Dès 1908, troubles de la vue.

On pense finalement à la syphilis ; la réaction de Wassermann est fortement positive.

État actuel. — Homme assez maigre, dont l'accommodation et la réaction pupillaire se font assez mal. Sa vision d'ailleurs est notablement diminuée, $\frac{1}{3}$ à droite, $\frac{1}{10}$ à gauche. Foie augmenté de volume, avec épaissements nouveaux. Urines 2 à 2 lit. 5 par jour, contenant 2,50 à 3,50 d'albumine. Il présente alternativement des périodes d'exaltation et de dépression,

Le 9 septembre 1910 on lui injecte sous la peau, entre les deux omoplates, 35 centigrammes de 606. Le 10 septembre, le malade a pu dormir, mais présente une infiltration profonde, douloureuse au lieu d'injection. Le lendemain, surviennent des vomissements, des maux de ventre, et des malaises continus avec soif intense. Le même jour, il présente une éruption sur les bras.

12 septembre. — État stationnaire.

13 septembre. — Coma. Pouls irrégulier ; dès l'après-midi, malgré tous les médicaments, son état empire. Le 15 septembre il meurt, avec arrêt de la respiration, puis du cœur.

Autopsie. — Œdème cérébral. Dégénérescence du myocarde. Stase et légère inflammation parenchymateuse du tractus intestinal, du foie et du rein. Il y a des traces d'arsenic dans l'urine et dans le foie.

Le malade étant diabétique se trouvait dans des conditions d'équilibre organique qui le rendaient particulièrement sensible à l'action des causes extérieures physiques et chimiques. C'est ce qui explique pourquoi une dose faible de 606 ait provoqué des

accidents chez lui. On a rapporté ces accidents et le coma qui leur a fait suite, à son diabète ; le salvarsan n'aurait fait autre chose que déclancher ces accidents. Cependant les vomissements, les malaises continus, les maux de ventre, l'inflammation du tube digestif, la stase du foie et des reins rendraient probable une intoxication arsenicale. Il n'est pas possible d'arriver à une certitude.

Observation 84. — SPIETHOFF (*Munch. med. Wochenschr.*, n° 4, 1911).

Une femme de vingt-huit ans, excessivement cachectique, est atteinte de syphilis tertiaire du palais, avec lésions cicatricielles dans le pharynx. Trois ans auparavant, traitée sans succès par de l'atoxyl.

Dans l'après-midi du 20 juin 1910, on lui fait une injection intrafessière de 0 gr. 50 de salvarsan en solution mono-acide. A 10 heures du soir elle n'avait encore rien senti d'anormal, si ce n'étaient des douleurs au lieu d'injection. Pour calmer celles-ci, on lui injecte 0 gr. 01 de morphine sous la peau. Le lendemain matin à 5 heures on trouve la femme morte dans son lit. Ses voisins de lit n'avaient rien remarqué.

Autopsie. — Hypoplasie du cœur et de l'aorte.

EHRLICH a cherché à expliquer la mort par un réflexe qu'aurait provoqué la douleur locale.

SPIETHOFF pense qu'elle doit être attribuée à l'intoxication arsenicale.

Avec MARTIUS nous rapprocherons ce cas des cas de mort par asthénie cardiaque.

Observation 85. — WEICHSELBAUM (DREYFUS, thèse de Genève, 1912, p. 38).

Un malade, atteint de tumeur gommeuse du larynx, reçoit d'abord une injection intra-musculaire, suivie d'une injection intra-veineuse un mois plus tard.

Peu de temps après, il se déclare une crise de dyspnée intense, à laquelle il succombe dix-huit heures après, malgré une trachéotomie.

Autopsie. — Gomme du larynx en voie de cicatrisation avec sténose immédiatement au-dessous de la trachéotomie. Gomme du foie, entérite aiguë, œdème du cerveau, dégénérescence parenchymateuse des reins. Nécrose au lieu d'injection.

D'après DREYFUS le malade aurait succombé à une sténose cicatricielle de la trachée, résultat de la guérison d'une gomme syphilitique. Cette hypothèse n'explique pas tout.

La dégénérescence parenchymateuse des reins, l'œdème cérébral et l'entérite aiguë tendent à montrer que l'injection de salvarsan a donné lieu à des troubles qui se sont accompagnés d'une dyspnée, particulièrement dangereuse chez un sujet atteint de sténose trachéale.

Observation 86. — SCHOTTMULLER (*Münch. Med. Wochenschr.*, n° 51, 1910.)

Un homme, atteint d'une tumeur très douloureuse de la partie supérieure droite de l'abdomen, subit une laparotomie exploratrice, laquelle révèle un foie syphilitique.

Réaction de Wassermann positive.

SCHOTTMULLER fait à ce malade une injection intra-veineuse de 0 gr. 80 de 606, dilués dans 100 centimètres cubes de liquide, en solution acide.

L'injection est bien supportée; mais le lendemain matin, dix-huit heures après l'administration du 606, le malade meurt subitement avec de la dyspnée et de l'œdème du poumon.

Autopsie. — Gommès du foie; néphrite interstitielle légère.

Dose excessive, dilution insuffisante, réaction acide de la solution, malade avec lésions hépatiques, opposant par conséquent une résistance moindre aux poisons! Ce sont là des raisons suffisantes pour expliquer la mort rapide en dix-huit heures. Il s'agit donc ici d'une faute de technique.

De pareils faits ne se reproduisent plus depuis longtemps.

Observation 87.— MICHAELIS (*Deutsche Med. Wochenschr.*, n° 49, 1910, p. 2278.)

Femme, atteinte de cirrhose hépatiques grave de nature syphilitique. Son état est désespéré et elle meurt quatre jours après une injection intra-musculaire (DREYFUS).

Pas d'autopsie.

Mort indépendante du 606.

Observation 88.— BLOCH (*Korrespondenzheft für Schweizer Aerzte*, n° 3, 1911.)

Homme, atteint de cirrhose du foie des plus grave, et dont les organes circulatoires sont en piètre état. Il meurt peu après une injection intra-fessière de salvarsan en solution neutre.

Ne présente aucun intérêt.

Observation 89. — Dr M. de C. (EHRlich, *Abhandlungen über Salvarsan*, Band II, p. 588.)

Homme de trente-huit ans, atteint de syphilis tertiaire; traité pendant longtemps par le mercure sans succès. Un léger souffle aortique au cœur.

Le 27 décembre on lui fait une injection intra-veineuse de 0 gr. 50 de salvarsan. Le lendemain aucun trouble, à part un léger malaise.

Huit jours plus tard, seconde injection intra-veineuse de 0 gr. 50 de salvarsan. Le malade se sent bien après son injection. Le lendemain, il ne va pas à son bureau. Le surlendemain, il va consulter son médecin à 5 heures du soir; lui parle d'une façon très sensée, et lui dit qu'il ne se sent pas bien. Sa température est de 37°5; une certaine agitation motrice attire l'attention du médecin. Rentré chez lui, il perd connaissance. On le transporte à l'hôpital. Là on lui fait une ponction lombaire, des injections intra-veineuses de sérum, de l'huile camphrée, etc. Dans la nuit, il a des crises épileptiformes. Il meurt.

Pas d'autopsie. On apprend plus tard que le malade avait des maux de tête depuis trois ans, depuis qu'il était syphilitique, et était sujet à des excitations psychiques intenses.

L'observation n'étant malheureusement pas assez

détaillée, et, en l'absence de constatations nécropsiques, il n'est pas possible d'arriver à une conclusion ferme. Néanmoins comme il paraît certain que le salvarsan a été la cause de la mort, nous rapprocherons ce cas des autres observations étiquetées « encéphalite hémorragique ». Peut-être une méningite chronique latente a-t-elle pu faciliter l'apparition des troubles. En tout cas cela n'empêche pas le salvarsan d'avoir été la cause de la mort.

Section B. — Syphilis tertiaire latente.

Observation 90. — M. OLTRAMARE (*Annales des Mal. Vénériennes*. Décembre 1911, n° 12, p. 881-885).

Ce cas concerne un homme de quarante-huit ans, de forte corpulence et paraissant jouir d'une bonne santé, traité pour la première fois, par M. OLTRAMARE en 1909 pour des gommés ulcérées des deux jambes, rapidement guéries par des injections de biiodure de mercure et l'administration d'iodure de potassium. L'infection remontait à une quinzaine d'années et n'avait jamais été traitée. En 1910, le malade fit deux cures d'injections de salicylate de mercure et, après dix mois de suspension de tout traitement, il vint revoir M. OLTRAMARE, dans le courant d'août 1911. Il se disait très bien portant, mais désireux de recevoir une injection de 606, qui lui avait été conseillée par divers médecins.

A un examen complet fait le 16 août 1911, M. OLTRAMARE ne trouva aucun trouble cardiaque ou rénal, rien du côté de la moelle ni du cerveau, mais simplement un peu de trachéo-

bronchite ; il consentit donc à faire une injection intra-veineuse alcaline de 0 gr. 60 de salvarsan dans 300 centimètres cubes de sérum, qui fut pratiquée le jeudi 17, après midi, avec tout le soin habituel. Revu deux jours après, soit le samedi 19, le patient déclare avoir très bien supporté l'injection, se trouver en bonne santé et se préparer à partir dans quelques jours.

Le 20, il mange, cause avec son entourage et n'accuse qu'un léger mal de tête, et ce n'est que le lundi 21, au soir, qu'il est trouvé dans sa chambre, gisant à terre, en chemise. Un médecin appelé constate une *perte complète de connaissance* avec quelques *mouvements convulsifs*, une *température élevée* avec face violacée, et ordonne son transport dans une clinique où le professeur WEBER le voit le 22 à 9 heures du matin. A ce moment, le malade est incapable de parler, ne se rendant pas compte de ce qui se passe autour de lui, sa face est *cyanosée* et il fait quelques mouvements de défense. Vers deux heures, surviennent quelques *crises convulsives* : le patient est couvert de sueur, cyanosé ; le pouls est rapide, fort, régulier, respiration fréquente, écume à la bouche, *émission involontaire des urines*. Les pupilles, d'abord dilatées, sont contractées dans la suite. Vers 5 heures, signes d'œdème du poumon ; à 10 heures, température de 40°5. Mort à minuit.

L'autopsie fournit les résultats suivants : *leptoméningite chronique adhésive* ; cicatrices de l'aorte ascendante ; cicatrices syphilitiques multiples de la peau des extrémités inférieures. Obésité et dégénérescence graisseuse du cœur, hypertrophie de la prostate. Bronchite chronique purulente ; emphysème pulmonaire, foyers broncho-pneumoniques des

centres et des bases des lobes inférieurs. Œdème des poumons. Lobulation du poumon droit. Obésité générale.

La mort a été causée par une « poussée d'encéphalite aiguë, ainsi qu'en font foi les symptômes observés sur le vivant » chez un sujet présentant une leptoméningite chronique adhésive.

Observation 91. — MARSCHALKO-VESZPRÉMY (*Deutsche Med. Wochenschr.*, n° 26, 1912).

Un homme de trente-huit ans, syphilitique depuis vingt ans, ayant un Wassermann positif, mais ne présentant aucun accident spécifique, reçoit le 10 novembre 1911 une injection intra-veineuse de 50 centigrammes de salvarsan dilués dans 220 centimètres cubes de sérum physiologique. La solution avait été préparée avec de l'eau stérilisée trois fois, mais qui n'avait pas été distillée récemment. Le malade avait fait un voyage d'environ 500 kilomètres en chemin de fer, pour aller de Klausenberg à la ville où il devait recevoir son 606. Quelques heures après l'injection, malgré l'interdiction du médecin, et malgré qu'il se sentait souffrant et qu'il avait eu un peu avant le départ du train des malaises intenses et des vomissements, il se met en route pour rentrer chez lui. Il arrive le lendemain matin à Klausenberg. Le second jour il se sent encore malade, et le troisième jour il est pris de symptômes cérébraux qui nécessitent son transport à l'hôpital. Le 14 novembre, perte de connaissance, température 36°5, signe de Kernig, crise épileptiforme, etc. Il meurt cinq jours après son injection avec des symptômes méningitiques, des convulsions cloniques, de la raideur de la nuque.

Autopsie. — Encéphalite hémorragique sans infiltration purulente : on trouve des hémorragies symétriques du cerveau sans ramollissement.

Le microscope montre de la stase, des thromboses hyalines dans une partie des capillaires.

VON MARSCHALKO rapporte les accidents à une intoxication arsenicale. Pour lui, les impuretés de l'eau distillée ne méritent pas l'importance qu'on leur accorde.

On a également exagéré le rôle des fatigues résultant des efforts physiques et des longs voyages. Si ces fatigues peuvent être des facteurs importants dans la genèse d'une asthénie cardiaque à la suite d'injections de salvarsan en favorisant le surmenage du cœur, leur influence est beaucoup plus discutable lorsqu'il s'agit d'une mort par intoxication comme dans le cas présent. Les fatigues sont sans doute des causes prédisposantes mais *rien* de plus.

Observation 92. — YAHOUË (GAUCHER, *Bull. de l'Acad. de Méd.*, séance du 6 février 1912).

Il s'agit d'une femme de vingt-cinq ans, syphilitique depuis six ans, ayant eu depuis une fausse-couche de trois mois et demi, puis un enfant vivant né à terme, mais qui succomba à dix mois de méningite. Cette femme avait suivi irrégulièrement un traitement iodo-mercuriel.

Étant enceinte de six mois et demi, ne présentant, en outre, qu'un peu de leucoplasie linguale, sans aucune lésion viscérale, sans albuminurie, elle reçoit une injection intra-

veineuse de 40 centigrammes de 606, le 17 décembre 1911. Après les malaises habituels du premier jour, fièvre et vomissements, elle sent très bien.

Le 19 décembre, cependant, elle est prise de nausées, de vomissements, de céphalée violente; la face est pâle. A minuit, perte de connaissance.

Le 21 décembre, respiration stertoreuse, coma, température 38°6. Une ponction lombaire donne issue à un liquide normal. Le 22 décembre, cinq jours après l'injection, persistance du coma, cyanose de la face et des extrémités, rythme de Cheyne-Stokes, pouls à 120. Mort à midi.

Pas d'autopsie.

La symptomatologie est très caractéristique et suffit à elle seule pour rapprocher ce cas des précédents. Aucune contre-indication sérieuse n'existait; aucune faute technique ne paraît avoir été commise. Il aurait été intéressant de savoir s'il existait une leptoméningite chronique.

Observation 93. — GAUCHER (cité par LESSER, *Berliner klin. Wochenschr.*, n° 13, 1912).

Homme de quarante-huit ans, syphilitique depuis quinze ans. Le 17 août 1911, on lui fait une injection intraveineuse de 60 centigrammes de salvarsan. Après avoir eu des malaises et des vomissements, le malade est pris le 21 août de convulsions et perd connaissance. Il tombe dans le coma et meurt le 22 août, c'est-à-dire le cinquième jour après son injection (WECHSELMANN).

Autopsie. — Leptoméningite.

Cas comparable aux précédents.

Ces quatre observations peuvent être rapportées à une intoxication par le 606, caractérisée par des symptômes essentiellement nerveux.

CHAPITRE V

PARASYPHILIS

Section A. — Tabes

Observation 94. — LESSER. (*Berliner Klin Wochenschr.*, n° 13, 1912, p. 592).

Un homme de trente-neuf ans, de très forte constitution, qui avait contracté la syphilis quinze ans auparavant et avait fait deux cures d'injections mercurielles, montre des symptômes de tabes commençant, avec une réaction de Wassermann fortement positive.

Le malade devait suivre un traitement combiné par le mercure et le salvarsan. Après trois injections de mercure, il reçoit le 10 novembre 1911, une injection intraveineuse de 50 centigrammes de salvarsan. Le 16 novembre, nouvelle injection de 60 centigrammes dissous dans 200 centimètres cubes d'eau fraîchement distillée. A la suite de ces injections, pas d'élévation de température, pas de frissons, pas de troubles intestinaux.

Dans la nuit du 19 au 20 novembre, trois jours après la seconde injection, le sujet tombe malade avec des frissons, des douleurs dans les membres, et surtout des secousses violentes dans les mollets.

20 novembre. — Température 38°1. On pense à la grippe. Le malade prend 60 centigrammes de pyramidon en deux fois. Les douleurs dans les membres diminuent, et il se sent tout à fait bien portant. Le soir, température 36°8.

21 novembre. — Température, le matin 36°4, le soir 36°8. Aucun trouble. Le malade voulait même aller à son travail, mais cela ne lui fut pas permis. Le soir, à 9 h. 1/2, il se couche dans un état de santé parfaite. A 9 h. 3/4, il est pris subitement d'une crise convulsive avec perte de connaissance absolue. Le médecin traitant constata des crises épileptiques typiques qui durèrent jusqu'à deux heures du matin. Puis les mouvements respiratoires s'affaiblirent, et le lendemain matin à 10 heures, le malade mourut sans avoir repris connaissance. six jours après sa seconde injection de salvarsan.

Autopsie. — On permit de faire seulement l'examen du cerveau. On trouva une léptoméningite, rien de plus ; en particulier, aucune trace de lésions syphilitiques, ni dans la substance cérébrale ni dans les vaisseaux.

Nous rapprochons ce cas de tous les autres dans lesquels les symptômes observés ont été les mêmes. Il est important d'attirer l'attention sur ce fait que l'eau employée avait été fraîchement distillée.

Observation 95. — RAVAUT et CAIN (*Journal. Méd. français*, n° 10, 1911, p. 439).

Il s'agit d'un homme de trente-deux ans, atteint de syphilis depuis dix ans et qui présente, le 4 mars 1911, des signes très nets de tabes : abolition des réflexes tendineux et cutanés, zone d'hypoesthésie, signe de Romberg, dérobement des

jambes, signe d'Argyll-Robertson, et une paralysie du moteur oculaire externe gauche et du moteur oculaire commun droit ptosis).

Le malade, très affaibli, alcoolique, n'offre aucune lésion appréciable du cœur et des poumons. Les urines sont cependant légèrement albumineuses: 0 gr. 15 pour un litre et demi.

Étant donné l'inefficacité du mercure et devant l'insistance du malade, une injection intra-veineuse de 0 gr. 60 de 606 est pratiquée le 13 mars. Elle est très bien supportée, le malade n'accuse plus de diplopie, les mouvements du droit externe gauche de l'œil semblent plus étendus.

Une deuxième injection intra-veineuse de 0 gr. 60 est pratiquée le 20 mars. Ce n'est que quatre jours après que le malade est pris brusquement de convulsions généralisées, suivies d'un coma profond, sans contractures; avec le signe de Babinski en flexion. De temps en temps apparaissent de nouvelles convulsions. Cet état dure treize heures; le malade meurt le 25 mars.

L'autopsie révéla de l'œdème aigu et de la congestion des poumons, sans lésions de tuberculose; l'existence d'un foie scléro-gommeux, avec des altérations profondes des cellules hépatiques; une sclérose conjonctivo-vasculaire du rein accompagnée d'une hyperhémie considérable et généralisée; les surrénales hypoplasiques, en réaction adénomateuse, étaient extrêmement congestionnées et parsemées de foyers hémorragiques. Cette congestion se retrouvait au niveau du corps thyroïde et de l'hypophyse. Quant au cerveau et à la moelle, ils présentaient les lésions caractéristiques de la syphilis et du tabes (vascularites, pachyméningite, radiculites postérieures, sclérose des cordons postérieurs de la moelle...)

Le malade est mort avec des phénomènes qui permettent d'incriminer le 606. A l'autopsie, on a trouvé de l'œdème et de la congestion des poumons, une congestion généralisée des reins, du corps thyroïde, des capsules surrénales, ce qui confirme l'idée d'une intoxication. Mais le malade était alcoolique et affaibli ; il avait de l'albumine dans les urines ; l'examen anatomique a montré l'existence d'un foie scléro-gommeux. En présence de ces nombreuses tares, il serait injuste d'attribuer la mort au salvarsan seul. L'importance toute spéciale des causes prédisposantes doit être prise en considération ici.

Observation 96. — WESTPHAL (*Berl. Klin. Wochenschr.*, n° 22, 1911, p. 973).

Une femme de trente-trois ans, dont les antécédents héréditaires n'offraient rien de particulier et qui ignorait toute infection syphilitique, avait fait trois fausses couches. (Son mari avait été atteint d'un chancre de nature inconnue). Elle souffrait, n'ayant jamais été traitée, de douleurs lancinantes, de vertiges, de troubles auriculaires, de vomissements et présentait de la diplopie. Peu à peu s'y ajoutèrent des troubles de la locomotion allant au bout de six mois à l'impotence complète, et plus tard une paralysie du bras.

A l'examen clinique, le 22 juin 1910, on constate l'absence des réflexes pupillaires et patellaires. Le 14 juillet on lui injecte 0 gr. 20 de salvarsan, en solution neutre, dans chaque fesse, sans incidents immédiats ; mais peu de temps après la malade accuse une dyspnée qui, malgré la respiration artificielle, devient progressivement de l'apnée. Trente-six heures

après, elle meurt avec des symptômes de paralysie du diaphragme.

Autopsie. — Aortite syphilitique ; dégénérescence des faisceaux postérieurs et méningite spinale spécifique récente. Les lésions étaient surtout prononcées, pour les racines antérieures, au niveau des troisième et quatrième segments cervicaux, lieu d'émergence du nerf phrénique (DREYFUS).

L'explication suivante a été donnée de la pathogénie de la mort. Sous l'influence de l'injection de salvarsan les lésions syphilitiques des racines médullaires donnant naissance au phrénique, ont été le siège d'une irritation par réaction de Herxheimer, ce qui a amené la tuméfaction de ces racines, et par suite leur compression, d'où paralysie du diaphragme, dyspnée et mort.

En effet, nous trouvons ici réunies les deux conditions essentielles d'une réaction de Herxheimer :

1° Le fait que la réaction s'est manifestée peu de temps après l'injection de salvarsan ;

2° L'existence de lésions syphilitiques à l'endroit où elle s'est faite.

Observation 97. — PICK (*Deutsche Med. Wochenschr.*, n° 51, 1910).

Psychose post-opératoire avec atrophie du nerf optique et paralysie, probablement d'origine tabétique. Mort subite après deux injections de salvarsan, dont la seconde intraveineuse.

Pas d'autopsie.

Mort possible par asthénie cardiaque.

Observation 98. — WOLBARST (*New-York Med. Journal*, July 1911).

Malade de trente-huit ans, avec tabes incipiens. Il meurt douze jours après une injection de 50 centigrammes de 606. Il avait déjà été traité pour sa syphilis pendant douze ans avec du mercure. Son état général laissait du reste beaucoup à désirer.

L'autopsie permet de constater une néphrite interstitielle chronique.

Observation 99. — ORTH (*Verein Deutscher Naturf. u. Aerzte. Königsberg*, 20 septembre 1910).

A un tabétique avancé, considéré comme irrémédiablement perdu, on fait une injection intra musculaire de 30 centigrammes de 606. Mort au bout de douze jours.

L'autopsie n'est faite que pour l'étude anatomo-pathologique de la nécrose au lieu d'injection.

Observation 100. — Cas de l'hôpital allemand de London-Dalston (DREYFUS. Thèse, p. 23).

Homme de quarante-sept ans, tabétique très avancé, fort cachectique. On lui fait une injection intra-musculaire de 50 centigrammes de 606; son état empire et il meurt. Pas d'autres détails.

Autopsie. — Résultat inconnu.

Observation 101. — LÉRI (*Archives d'Ophtalmol.* n° 1, 15 janvier 1911).

Il s'agit d'un tabétique très avancé, à qui, sans beaucoup

d'espoir, il fait une injection sous-cutanée. Mort cinq semaines après, sans que l'autopsie ait révélé la moindre lésion d'intoxication.

Observation 102. — MARCUS (*Munch. Med. Wochensch.*, n° 2, 1911, p. 76).

Le malade est un tabétique très avancé, avec cystite chronique en exacerbation, pyélonéphrite et diarrhée. Il meurt trois semaines après une injection.

Observation 103. — A. LÉRI (*Archives d'ophtalmologie*, n° 1, 15 janvier 1911).

Tabétique, atteint de pyélonéphrite et présentant un état cachectique très marqué. Il meurt trois semaines après une injection sous-cutanée.

Observation 104. — SCHIELE (*St. Petersburger Med. Wochenschr.*, n° 33, 1911.)

Le malade de SCHIELE, tabétique et atteint de pyélite grave, meurt peu de temps après l'injection de 606.

Observation 105. — DIND (*Revue méd. de la Suisse romande*, n° 1, 1912).

Tabétique ancien, alcoolique et amaigri, à circulation défectueuse, chez lequel le traitement par le salvaran fut institué comme dernière ressource. Il succomba à des phénomènes pulmonaires et rénaux, avec suppuration et fièvre, dus à des accidents tuberculeux concomitants, greffés sur un état général depuis longtemps défectueux. Mort trois mois

après l'injection, dont la dose et le mode sont inconnus (DEYFUS).

Pas d'autopsie.

Observation 106. — VÆRNER (*Monatshefte für prakt. Dermat*, Bd, 53, n° 2, 1911).

Tabétique très émacié, de faible musculature, syphilitique depuis vingt ans. Sur sa demande, le cœur et les poumons étant sains, on lui fait une injection intraveineuse de 0 gr. 60 de 606. La température monte à 38°9, le pouls à 120. Des maux de tête, des frissons, des vomissements obligent le malade à s'aliter. Pendant la semaine suivante, les malaises, l'asthénie, l'anorexie persistent, les urines contiennent de l'albumine. Deux semaines après l'injection, le malade quitte le lit, mais quatre semaines après son état empire. De nouveau, il souffre de vomissements, de diarrhée d'inappétence complète: le foie et la rate sont tuméfiés, et le malade meurt.

Autopsie. — Tubercules sur tout le péritoine, la rate, le foie et l'intestin; ganglions médiastinaux et adhérences des plèvres (DREYFUS).

Les observations de PICK et de WOLBARST sont trop incomplètes pour qu'il soit possible de conclure. Le malade de PICK est peut-être mort par asthénie cardiaque.

Les cas de ORHT, de l'hôpital allemand de London-Dalston, de LÉRI, MARCUS, SCHIELE ne présentent aucun intérêt; ils étaient irrémédiablement atteints avant leur injection.

Le malade de DIND est mort de tuberculose, ainsi que celui de VERNER. Dans ce dernier cas, il semble que l'injection de 606, par les phénomènes réactionnels qu'elle a provoqués, ait précipité la marche d'une tuberculose chronique et latente.

Les trois observations suivantes concernent des tabétiques avec aortite syphilitique.

Observation 107. — Dr A... à K... (MARTIUS, *Munch. Med. Wochenschr.*, n° 20, 1911, p. 1067).

C'est un homme de quarante-sept ans, tabétique, et atteint d'aortite syphilitique avec dilatation de la crosse aortique. La réaction de Wassermann est positive. Après la lui avoir déconseillé, le Dr A..., sur les instances du malade, finit par faire une injection intra-fessière de 60 centigrammes de 606.

Des crises gastriques persistent; l'anorexie et l'affaiblissement ne font qu'augmenter. Quinze jours après l'injection, il se déclare un pemphigus hémorragique douloureux localisé à la face postérieure des coudes, aux genoux, sur les jambes et aux pieds. Vingt et un jours après l'injection le malade meurt.

Autopsie. — Hypertrophie et dilatation du ventricule gauche; dilatation modérée de la crosse aortique avec des lésions athéromateuses et syphilitiques anciennes et récentes. Atrophie graisseuse du foie; dégénérescence parenchymateuse intense des reins. Nécrose du muscle au lieu d'injection.

« Le pemphigus hémorragique réuni au processus de dégénérescence du foie et des reins permet de

conclure avec certitude qu'il y a eu dans ce cas un empoisonnement grave, un trouble dans le chimisme du corps » (MARTIUS).

Observation 108. — MARTIUS (*Munch. Med. Wochenschr.*, n° 20, 1911, p. 1067).

Homme de quarante-huit ans, tabétique.

L'examen clinique n'ayant montré aucun trouble morbide du côté du cœur, sauf un second bruit un peu claqué au foyer aortique, on fait une injection intra-fessière de 60 centigrammes de salvarsan, en suspension dans 8 centimètres cubes d'huile d'olive. L'injection est bien supportée ; et les jours suivants le malade se sent tout à fait bien. Les douleurs en ceinture qui existaient auparavant, disparaissent. Mais, le malade meurt subitement le matin au sixième jour après l'injection, au moment où il se préparait à se lever.

Autopsie. — Aortite syphilitique, avec sclérose modérée de l'aorte et des artères périphériques. Sclérose très prononcée des artères coronaires. Dilatation modérée et hypertrophie du ventricule gauche. Callosités étendues et foyers myocarditiques récents du ventricule gauche en particulier.

Hydrocéphalie interne ; adhérences pleurales du côté droit. Nécrose des muscles fessiers.

Le malade est mort avec un collapsus cardiaque, survenu tardivement après l'injection intra-musculaire de salvarsan. Comme la mort subite peut s'observer chez des sujets ayant des lésions cardiaques graves, la relation entre le collapsus mortel et le salvarsan devient très discutable.

Observation 109.— TREUPEL (*Deutsche Med. Wochenschr.*, n° 27, 1911).

Tabétique avancé, déjà traité sans succès avec l'iodure de potassium et le mercure. On lui fait deux injections intra-veineuses de 40 centigrammes de 606 (intervalle non indiqué). Deux jours après la deuxième injection, le malade présente des symptômes d'excitation cérébrale, et meurt peu de temps après.

Autopsie. — Dégénérescence des cordons postérieurs, pachyméningite hémorragique diffuse ancienne. Grande hémorragie récente et hémorragies punctiformes de la moelle allongée. Aortite syphilitique (DREYFUS).

Le cas est discutable, la pachyméningite aussi bien que le salvarsan pouvant produire des hémorragies.

Section B. — Paralyse générale

Observation 110.— EHLERS JORGENSEN (*Med. Klinik*, n° 10, 1911; *Münch. Med. Wechenschr.*, n° 42, 1910, p. 2.183).

Un homme de quarante ans, syphilitique depuis onze ans, présenta en 1907 des troubles mentaux et en mai 1908 fut pris subitement d'un accès apoplectiforme avec paralysie des extrémités droites et du facial gauche. Après 50 frictions mercurielles et 30 grammes d'iodure de potassium, les paralysies disparurent.

En juin 1908, les troubles mentaux (démence paralytique) augmentèrent et nécessitèrent son internement. Son état

semble s'améliorer, et en 1909-1910 on peut le laisser en liberté, le malade s'intéressant de nouveau aux événements quotidiens, à son commerce. Un traitement mixte avait été continué à cette époque, mais avant le premier traitement mercuriel, la réaction de Wassermann était positive.

L'amélioration semblait progresser, quand subitement, le 1^{er} juillet, le malade fut pris d'un nouvel accès apoplectiforme avec paralysie des extrémités droites et du facial gauche et troubles de la parole, qui disparaissent en quinze jours.

Sur la demande de la femme du malade, JORGENSEN fit le 25 août une injection de 0 gr. 50 de 606 dans les muscles latéraux de l'omoplate gauche. Aucun phénomène dans les deux premiers jours, sauf une pâleur marquée de la peau. La température se maintient entre 38°3 et 38°7. Le 29 août, les mains et la langue commencent à trembler. Sueurs, urines abondantes, claires, albumineuses, contenant du sucre, mais pas d'arsenic.

Le 31 août, sueurs profuses; pas de phénomènes gastro-intestinaux. Le malade ne parle pas, absorbe une grande quantité de nourriture liquide. Tremblement accusé des mains et de la langue et trémulations fibrillaires des muscles, en particulier du visage. Asthénie profonde, pas de paralysie. Quelques râles pulmonaires.

1^{er} septembre. — Température 39°. Urine albumineuse (8 gr. par litre), contient du sucre (8 o/o), pas d'arsenic. Nombreux cylindres cornés et hyalins, quelques leucocytes et hématies.

2 septembre. — Température 39°8 et 39°4. Sueurs profuses. Le soir apparaissent de la cyanose, de la dyspnée et de l'agitation. A 7 heures du matin, la cyanose s'accroît, les extré-

mités se refroidissent, les battements du cœur s'affaiblissent et le malade meurt à 9 heures du matin.

Autopsie. — Lésions cérébrales typiques de démence paralytique. A l'examen macroscopique, les autres organes étaient normaux.

Au microscope, on trouva quelques noyaux graisseux dans le foie, le myocarde, dans les cellules des tubuli contorti. Aucune dégénérescence graisseuse du cerveau et de la moelle; seuls quelques faisceaux du pneumo-gastrique, du plexus brachial montrèrent une dégénérescence graisseuse (BURNIER).

Le tableau clinique ressemble à celui de l'intoxication arsenicale subaiguë. Les résultats de l'autopsie, montrant « une légère altération parenchymateuse aiguë des organes, en particulier des reins, une dégénérescence graisseuse de quelques fibres du pneumogastrique et du plexus brachial » cadrent bien avec cette conception (BURNIER). MARTIUS arrive également à la même conclusion, qui est d'ailleurs celle des auteurs.

Il ne faut pas oublier cependant, qu'il s'agissait ici d'un homme atteint d'une affection grave du système nerveux, ce qui le rendait particulièrement sensible à l'action du 606.

Observation 111. — MOORE (*Royal Acad. of Med of Ireland*, 3 nov. 1911.)

Dément de vingt-cinq ans, atteint de paralysie incipiens. Une injection de 0 gr. 50 de 606 est suivie d'une réaction très

forte, avec température élevée. Rétabli, le patient peut pourtant quitter l'hôpital cinq jours après.

Le Wassermann, négatif avant l'injection, est devenu fortement positif. Six semaines après, le Wassermann étant encore positif, on injecte de nouveau 0 gr. 50 de salvarsan.

Réaction plus intense que la première fois, température plus élevée, diarrhée, vomissements, malaises généraux. Les réflexes, exagérés auparavant, disparaissent. Après une amélioration passagère, l'état général empire le surlendemain ; on observe de la parésie bilatérale des membres, du ptosis de la paupière supérieure. La mort arrive pendant la nuit (DREYFUS).

Pas d'autopsie.

Le malade de MOORE a mal supporté son salvarsan dès le début. Il semble qu'il était un intolérant du 606. Les accidents observés après la seconde injection, les malaises généraux, la diarrhée, les vomissements, ainsi que cette amélioration passagère si caractéristique, permettent de conclure qu'il est mort intoxiqué. L'absence d'autopsie diminue malheureusement la valeur de cette observation.

Observation 112. — Dr. O. DE B. (MARTIUS) (*Munch Med. Wochensh.* n° 20, 1911, p. 1067.)

Il s'agit d'un homme de trente-cinq ans, de forte constitution, atteint d'une paralysie générale avancée. Une demi-heure après l'injection intra-veineuse de 606 (dose non-indiquée.), pendant qu'il était encore chez le médecin, il présente des phénomènes de collapsus cardiaque, améliorés

par de la caféine et de l'éther. Rentré à l'hôtel, il succombe quatre heures après l'injection à de l'asthénie cardiaque progressive.

Autopsie. — Hypertrophie cardiaque, néphrite, cirrhose hépatique, hémorragie cérébrale, artério-sclérose.

La mort arrive par asthénie cardiaque, mais à l'autopsie on trouve d'autres lésions graves.

Une circonstance particulièrement défavorable pour le malade a été le fait qu'il a été obligé de se rendre chez lui après avoir reçu son injection chez le médecin.

Observation 113. — MARTIUS (Thèse de DREYFUS, p. 28.)

Un homme de quarante-sept ans, atteint de paralysie générale et de phtisie pulmonaire, meurt, quatorze jours après une injection intra-fessière de 0 gr. 50 de salvarsan en suspension neutre, d'une embolie pulmonaire partant d'une nécrose au lieu d'injection.

L'autopsie a confirmé ces données.

Observation 114. — HERXHEIMER et ALTMANN (*Deutsche Med. Wochenschr.*, n° 10, 1911).

Le patient, âgé de vingt-cinq ans, présentait des symptômes de paralysie générale progressive. L'examen clinique ne révèle rien de particulier, quoique le malade ait eu de la tuberculose d'un sommet quelques années auparavant. On lui injecte 50 centigrammes de salvarsan en solution neutre dans les muscles fessiers, le 15 septembre 1910. Le 20, on constate une forte infiltration au lieu d'injection. Le malade

est en proie à une toux âcre ; il rejette des crachats muqueux. On entend des râles fins aux deux sommets. Le 5 octobre, il meurt brusquement par embolie pulmonaire provenant d'un thrombus de la veine fémorale, dû à un abcès à streptocoques au lieu d'injection.

Autopsie. — Indurations fibreuses anciennes des deux sommets et foyers caséux encapsulés. Adhérences pleurales (DREYFUS).

Observation 115. — DE FAVENTE (*Giorn. ital. delle mal. ven. e delle pelle*, 1912, fascicule II).

Un malade âgé de soixante-cinq ans, atteint de paralysie générale progressive, avec des signes d'artério-sclérose avancée, est mort dans la nuit qui a suivi une injection intra-veineuse de 15 centigrammes de salvarsan (AMADO).

Cas incomplet, aucune conclusion possible.

Observation 116. — NEUHAUS (*Münch. Med. Wochenschr.*, n° 18, 1911, p. 957).

Un homme atteint de paralysie générale qui avait déjà été traité pour son affection en juillet 1910, rentre à l'hôpital au mois d'octobre 1910 pour une aggravation rapide de son état, avec diminution de la mémoire, troubles de la sensibilité, paralysie des membres inférieurs, de la vessie et du rectum ; abolition des reflexes pupillaires et tendineux ; cystite, escarre et mauvais poulx.

Le 3 octobre 1910, injection intrafessière de 60 centigrammes de salvarsan. Le 4 octobre, exitus avec des symptômes de collapsus cardiaque.

A l'autopsie, on trouve une pyélo-néphrite très avancée avec fonte purulente de tout le parenchyme rénal. Aucune lésion d'intoxication.

NEUHAUS attribue la mort à la pyélonéphrite et non au salvarsan.

Observation 117. — VON MARSCHALCO (*Deutsche Med. Wochenschr.*, n° 5, 1911).

Homme de quarante-deux ans, atteint depuis longtemps de paralysie générale, auquel, sur l'insistance de la famille, von Marschalko se résoud à faire une injection. Elle est bien tolérée. Les premiers dix jours, les proches du malade trouvent une amélioration sensible dans son état. Subitement le malade est pris d'une crise de folie furieuse, et meurt quatorze jours après l'injection d'une attaque de paralysie générale.

Pas d'autopsie.

Observation 118. — HANS WILLIGE (*Munch. Med. Wochenschr.*, n° 46, 1910).

Une femme, atteinte de paralysie générale progressive, meurt quelque temps après l'injection dans un asile, des suites de son affection.

Observation 119. — HANS WILLIGE (*Munch. Med. Wochenschr.*, n° 46, 1910, p. 2403).

Après une injection intra-musculaire de 80 centigrammes de 606, suivie de phénomènes assez graves, le malade, paralytique général, présente autour du lieu d'injection

une éruption foncée et hémorragique. Celle-ci gagne bientôt le tronc et les cuisses, ne disparaissant qu'après cinq jours et laissant des cicatrices. Le Wassermann devient négatif après quatre semaines. Une autre éruption acnéiforme se déclare. Au lieu d'injection on constate une infiltration non douloureuse.

La mort survient sept semaines après l'injection à la suite d'attaques paralytiques répétées.

L'autopsie permet de trouver une nécrose étendue des muscles fessiers au lieu de l'injection (DREYFUS).

Observation 120. — E. FRANK (*Berl. Klin. Woch.*, n° 31, 1911, p. 1440).

Un mécanicien, atteint de syphilis depuis quinze ans, souffre depuis deux ans d'affaiblissement intellectuel. Très excité, il passe par des périodes alternatives de tristesse et de joie exubérante et présente de l'amnésie. La réaction de Wassermann est positive dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien.

Le 15 octobre 1910 il reçoit 30 centigrammes de salvarsan. Sa mémoire revient assez rapidement, pour certaines choses du moins. Dix jours après, nouvelle injection de 30 centigrammes de 606. Le Wassermann devient négatif. Après cinq semaines d'amélioration, le patient meurt subitement dans le coma. Le Wassermann était redevenu positif.

A l'autopsie, on ne trouve que quelques lésions vagues autour des vaisseaux de l'écorce. On n'a pu trouver aucune lésion d'intoxication arsenicale (DREYFUS).

Observation 121. — HANS WILLIGE (*Munch. Med. Wochenschr.*, n° 46, 1910, p. 2403).

Ce malade, paralytique général, meurt le lendemain de l'injection en avalant de travers des aliments.

Observation 122. — D^r H. DE B. (MARTIUS) (*Münch Med. Wochenschr.*, n° 20, 1911, p. 1067).

Un commerçant de quarante et un ans, infecté treize ans auparavant, présente depuis avril 1910 des signes marqués de paralysie progressive. Sur la demande expresse de l'entourage, on fait une injection de salvarsan, suivie d'une amélioration passagère.

Le malade contracte une pneumonie le 19 octobre 1910 ; le 20 il meurt par insuffisance cardiaque.

Autopsie. — Hypertrophie du cœur ; pneumonie fibrineuse des bases. Aplatissement des circonvolutions cérébrales. Rien de particulier à l'intestin.

Dans les deux cas suivants, il s'agit de paralytiques généraux avec aortite syphilitique : Le malade de LAUBRY meurt avec des accidents toxiques, celui du D^r S. DE F. succombe à une septicémie.

Observation 123. — LAUBRY (DARIER, *Bull. de la Soc. franç. de Dermat. et de Syph.* Séance du 7 nov. 1912).

On fit à un homme de quarante-six ans, atteint d'aortite subaiguë avec phénomènes de paralysie générale au début, une injection de 0 gr. 30 de néo-salvarsan et huit jours après une deuxième injection de 0 gr. 30 qui ne donna lieu à aucune réaction pendant vingt-quatre heures. Le lendemain

le malade quitte l'hôpital et rentre chez lui. Là il est pris d'accidents graves : nausées, vomissements incoercibles, oppression, et meurt peu près dans le coma (BURNIER).

Pas d'autopsie.

Observation 124. — Dr S. DE F. (MARTIUS) (*Münch. Med. Wochenschr.*, n° 20, 1911, p. 1067).

Homme de quarante-quatre ans, chez lequel on diagnostique une paralysie générale commençante en 1906.

En 1910 les symptômes morbides sont devenus très marqués. La réaction de Wassermann est positive. Quelques jours après une injection (intra-musculaire) de 0 gr. 50 de salvarsan surviennent de la rétention urinaire et du ténésme, qui disparaissent cependant un peu plus tard. A la faveur d'une escarre provoquée par des phénomènes paralytiques, il se fait une infection septique qui emporte le malade cinq semaines après l'injection.

L'autopsie montre, en dehors des lésions cérébrales, de l'aortite syphilitique grave et des processus septiques dans les organes parenchymateux.

Les malades de NEUHAUS, VON MARSCHALKO ; HANS WILLIGE (deux premiers cas), gravement atteints sont morts par les progrès de leur maladie.

La mort est également indépendante du 606 dans les cas de FRANK et de HANS WILLIGE (troisième cas). Une maladie intercurrente a emporté les malades des Drs H. DE B. et S. DE F.

Les observations de MARTIUS et de HERXHEIMER et ALTMANN démontrent les inconvénients des injec-

tions intra-musculaires, abandonnées avec raison.

En dehors du cas du Dr O. DE B., dans lequel la mort est survenue par asthénie cardiaque chez un sujet dont le cœur était taré, il nous reste trois autres cas : ceux de EHLERS-JERGENSEN, MOORE et LAUBRY. Des raisons suffisantes permettent d'attribuer ces trois morts à une intoxication arsenicale.

Section C. — Leucoplasie

Observation 125. — GOUBEAU (*Bull. de la Soc. franç. de Derm. et de Syph.*, séance du 5 déc. 1912).

Il s'agissait d'un homme de quarante-deux ans, syphilitique depuis vingt et un ans, atteint de plaques leucoplasiques linguales. On lui fit une première injection intra-veineuse de 0 gr. 45 de néo-salvarsan le 24 septembre 1912 ; puis le 28, une seconde de 0 gr. 60 ; le 4 octobre, une troisième de 0 gr. 75, et le 11 octobre, une quatrième de 0 gr. 85. Les deux premières injections furent bien supportées. Après la troisième, le malade eut quelques frissons légers deux heures après l'injection et quelques nausées, mais n'interrompit pas ses occupations.

Le lendemain de la quatrième injection, il eut deux petits vomissements. Le 21 octobre, apparut une éruption urticaire qui se transforma ultérieurement en une éruption scarlatiniforme desquamative. Cet érythème fut traité par des applications de pâte de zinc. L'état du malade alla en s'aggravant : il avait la gorge sèche, de la dysurie, le pouls petit et rapide, à 110 ; une température de 39°4. La mort survint le 7 novembre, vingt-sept jours après la quatrième

injection de néo-salvarsan, avec des troubles digestifs et de la dysphagie (BURNIER).

Pas d'autopsie.

De légers signes d'intolérance se manifestent après la troisième et la quatrième injection, montrant une accumulation probable du médicament. Mais les accidents vraiment sérieux n'éclatent que dix jours après l'injection. L'érythème scarlatiniforme, la sécheresse de la gorge, la dysurie, avec la petitesse du pouls et les troubles digestifs montrent que le malade est mort intoxiqué.

CHAPITRE VI

SYPHILIS A PÉRIODE INDÉTERMINÉE

Observation 126. — M. GAUCHER (*Annales des mal. vénér.*, juillet 1912).

Il s'agissait d'un jeune homme de vingt et un ans, solide et bien bâti, et dont le père et la mère étaient tous deux bien portants.

Il est mort en quarante-huit heures, après trois injections intra-veineuses de 606, dont la dernière remontait à six jours. Il présentait du trismus, de la carphologie, une *anurie complète* et était dans le coma, avec une température de 40 degrés dans l'aisselle. Il est mort malgré une saignée, des ventouses, de l'huile camphrée. Le médecin traitant avait pratiqué la veille une rachicentèse et n'avait pas trouvé de méningocoques.

Ce malade ne présentait, d'ailleurs, aucun symptôme de méningite cérébro-spinale : ni signe de Kernig, ni raideur de la nuque.

Pas d'autopsie.

Observation 127. — PAUL BAR (*C. R. de la Soc. d'Obstétr. et de Gynéc.*, juillet 1912).

Il s'agit d'une femme vigoureuse, enceinte de six mois, qui

reçut, à deux jours de distance, 0 gr. 60, puis 0 gr. 80 de néo-salvarsan dans 80 centimètres cubes d'eau distillée. Seize heures après la deuxième injection, la malade fut prise de nausées, de douleurs épigastriques, de céphalée.

Le lendemain apparut une héli-parésie faciale qui s'étendit peu après aux membres du même côté ; puis on nota de la stupeur, de la raideur des membres, une exagération des réflexes. Enfin, la malade fut prise de convulsions épileptiformes, de vomissements, de fièvre (42°6), elle tomba dans le coma et mourut à la soixante-cinquième heure (BURNIER).

Pas d'autopsie.

Observation 128. — LEGRAND (*Soc. d'Anat. path. de Bruxelles*, 4 janvier 1912).

Il s'agit d'une femme syphilitique, qui mourut avec des symptômes typhiques, ayant reçu six injections de 0 gr. 06 de calomel et une injection de salvarsan de 0 gr. 40.

L'autopsie et l'examen microscopique montrent une néphrite aiguë intense, une congestion et de l'œdème du poumon droit, une entérite ulcéreuse étendue à la plus grande partie du gros intestin.

Les trois observations qui précèdent sont des cas typiques d'intoxication par le 606. Dans les deux premières, les symptômes sont assez nets pour qu'on puisse conclure malgré l'absence d'autopsie. Dans le cas de LEGRAND, les lésions sont caractéristiques : néphrite aiguë intense, entérite ulcéreuse du gros intestin, congestion et œdème du poumon.

Le cas de M. BAR est un exemple d'intoxication par le néo-salvarsan.

Observation 129. — TROISFONTAINES (*Bull. de la Soc. franç. de Derm. et de Syph.*, séance du 4 juillet 1912).

M. TROISFONTAINES a observé un cas de mort chez une femme, au milieu de phénomènes méningés, trois jours après une injection intra-veineuse de 0 gr. 50 de novarsan (BURNIER).

Nous n'avons malheureusement pas pu nous procurer l'observation détaillée.

Observation 130. — X... (BALZER).

A la séance du 6 juin 1912 de la Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie, M. BALZER fait allusion à un cas de mort par le néo-salvarsan : un jeune homme de vingt-deux ans mourut trois jours après une injection intra-veineuse de néo-salvarsan avec des signes d'hémorragie cérébrale.

Observation 131. — Cas survenu à Plojesti (Roumanie).

— EHRLICH (*Abhandlungen uber Salvarsan*, Bd. II, p. 584).

Il s'agissait d'un homme de trente-quatre ans, ancien syphilitique, qui avait déjà reçu l'année précédente une injection intra-veineuse de 0 gr. 60 de salvarsan, bien supportée. C'était un alcoolique invétéré, et la veille même du jour où il devait recevoir sa seconde injection de 606, il s'était livré à des excès alcooliques. On allait faire une

injection de 0 gr. 60, mais à peine en avait-il reçu la moitié qu'il eut un collapsus cardiaque et mourut subitement.

L'autopsie montra des lésions graves du cœur, du foie et des reins d'origine alcoolique.

Observation 132. — M. PAUL BAR (*Bulletin de l'Acad. de Médecine*, 1911, 3^e série, t. LXVI, p. 198).

Une femme enceinte reçoit une injection intra-veineuse de 0 gr. 50 de 606. La dose à injecter est d'abord réduite en pâte avec quelques gouttes d'alcool méthylique, puis diluée dans 20 centimètres cubes de sérum physiologique, alcalinisée avec de la lessive de soude, et le volume de la solution est porté à 100 centimètres cubes par addition de sérum physiologique.

Brusquement, dix-sept jours après l'injection, apparaît de l'œdème des membres inférieurs; le dix-neuvième jour l'urine contient de l'albumine, dont le taux monte à 6 grammes le vingtième jour. Cette albumine persiste un mois, jusqu'au travail.

La recherche de l'arsenic dans le sang, six jours avant l'apparition de l'albumine, avait donné un résultat négatif.

L'état de la femme devient très précaire; dès le début des accidents, elle souffre d'une angine qui se complique d'une congestion des deux bases, elle accouche d'un enfant mort et est emportée en cinq jours par une *pneumonie* double à marche envahissante. *Pas d'autopsie.*

Observation 133. — DIND (*Revue méd. de la Suisse romande*, n° 1, 1912).

Ancien syphilitique, entré comateux dans le service, à qui

on fait le matin une injection de 0 gr. 10 de 606, comme dernière ressource. Mort dans l'après-midi.

Autopsie. — Méningite tuberculeuse et lésions pulmonaires de même nature.

Observation 134. — SCHESTOPAL (*Revue russe de thérapeutique*, n° 15, 1912).

SCHESTOPAL a rapporté un cas de mort, survenu après une injection de néo-salvarsan (BURNIER). Nous n'avons malheureusement pas pu nous procurer l'observation détaillée.

Observation 135. — RISSOM.

A la séance du 6 juillet 1912 de la Société de dermatologie de Berlin, LESSER a fait allusion à un cas de mort publié par RISSOM qui se rapprocherait beaucoup de celui de PORTNER.

Nous n'avons malheureusement pas pu remonter à l'observation originale.

Observation 136. — HAMEL. (*Deutsche Med Wochenschr.* n° 3, 1911. p. 141).

Un malade, atteint de néphrite chronique parenchymateuse, meurt 25 jours après l'injection.

Observation 137. — Dr Gey... (WECHSELMANN, *Ub. Pathogenese der Salvasantodesfælle*, p. 55).

Mort deux jours après une injection de salvarsan.

A l'autopsie, on trouve une néphrite interstitielle avancée, avec des altérations étendues des glomérules, dégénérescence graisseuse des canalicules urinaires. Cirrhose hépatique commençante.

Observation 138. — STERN.

Au congrès des médecins et naturalistes allemands de Karlsruhe, tenu du 24 au 29 septembre 1911, STERN a communiqué un cas de mort survenue dans sa clientèle, et qu'il a attribuée à la solution hypercalcaïne de 606 employée.

Observation 139. — MAJOR FRENCH (*Brit. Med. Journ.*, 1^{er} avril 1911).

Un jeune syrien, mort au Caire, 4 heures après une injection intraveineuse de salvarsan. Pas d'autres détails.

Observation 140. — M. GAUCHER.

A la séance du 10 octobre 1911 de l'*Académie de médecine*, M. GAUCHER a fait allusion à la mort d'une femme, survenue après une injection intra-veineuse de 30 centigrammes de 606.

Observation 141. — SOLOWIEFF (*Soc. russe de Syphil. et Derm. de Pétersbourg*, 26 février 1911).

SOLOWIEFF a rapporté le cas d'un malade mort après une injection intraveineuse de 606. Pas d'autres détails.

Observation 142. — SALOMON, (*Kongress Deutscher Naturf. und Aerzte, Karlsruhe*, septembre 1911).

Une femme rentre chez elle en chemin de fer, après une injection de salvarsan et meurt le lendemain. Pas d'autres détails.

Observation 143. — KETLY-ENTZ.

Cas de mort cité par SIMONYI, dans le *Militärarzt*, n° 19, 1911, p. 210, sans aucun détail.

Observation 144. — HEIDENREICH (*Roussky Vratsch*, n° 22).

Récidive avec issue fatale.

De tous les cas de mort que nous avons passés en revue dans ce chapitre, nous ne retiendrons que les six premiers comme ayant des relations avec l'injection de 606. Les cas publiés par MM. GAUCHER, PAUL BAR et LEGRAND sont certainement dus à une intoxication par le salvarsan ou le néo-salvarsan. Il en est de même très probablement pour ceux de M. TROISFONTAINE et de M. BALZER. Le sixième cas survenu à Plojesti et publié par EHRLICH est du à un collapsus cardiaque sur la table d'opération.

Les malades de M. BAR (obs. 132) et de DIND ont succombé à des maladies banales : l'une à une pneumonie, l'autre à une méningite tuberculeuse. Tous les autres cas sont trop incomplets pour que leur examen puisse conduire à une conclusion quelconque.

CHAPITRE VII

HÉRÉDO-SYPHILIS

Observation 145. — ARNO HOFFMANN (*Münch. Med. Wochenschr.*, n° 33, 1911, p. 1773).

Hans L..., âgé de quinze ans, entre à l'hôpital le 30 décembre 1910 pour une iritis de l'œil droit. D'après l'habitus scrofuleux du malade et ses antécédents (parents, frères et sœurs morts de tuberculose), on pense à la nature bacillaire de la lésion, mais la réaction de Wassermann ayant été positive, on ordonne des frictions.

Les symptômes régressent, mais très lentement et, pendant la durée même de la cure, il se développe une iritis beaucoup plus intense à l'autre œil. Le mercure paraissant avoir peu d'influence sur la maladie, on a recours au 606.

Le 21 février 1911, on fait une injection intraveineuse de 30 centigrammes de salvarsan. Le soir du même jour, température 38°, puis jamais au-dessus de 37° 2.

Le 27 février, nouvelle injection, cette fois intra-musculaire, de 30 centigrammes de salvarsan. Aucune élévation de température ne suit l'administration du médicament.

Le salvarsan échoue comme le mercure ; ce n'est qu'à la fin de mars que l'inflammation rétrocede par l'application de chaleur.

Le malade, considéré guéri, devait quitter l'hôpital, lorsqu'on constate, le 7 avril, les symptômes d'un catarrhe gastro-intestinal avec fièvre. Du 8 au 14, sa température monte régulièrement tous les soirs jusqu'à 38°2; à partir de ce moment, il reste sans fièvre. Le 13 avril apparaît l'ictère qui persistera jusqu'à la mort. L'appétit reste bon jusqu'à douze jours avant la mort. A ce moment, le malade a de l'anorexie et du dégoût des aliments, des malaises, des vomissements, des maux de tête et de l'insomnie. Pendant les trois derniers jours, il est dans un coma absolu. Depuis l'apparition de l'ictère, le pouls, très ralenti, bat entre 55 et 60. L'urine donne une réaction positive avec le réactif de Gmelin, à partir du 14 avril. La mort arrive le 5 mai 1911.

Autopsie. — Coloration ictérique de tous les organes, ascite modéré. Le foie présente les lésions macroscopiques de l'atrophie jaune aiguë. Rien de particulier aux autres organes.

L'examen microscopique a confirmé ce diagnostic anatomique.

Le professeur DURCK de Jena qui a pratiqué l'examen microscopique du foie, s'exprime très nettement en faveur de l'origine toxique de l'ictère grave. Pour lui :

1° Étant donné que la maladie paraît immédiatement en rapport avec l'injection de salvarsan.

2° Étant donné que les résultats de l'examen anatomopathologique confirment la possibilité d'un enchaînement chronologique des accidents, en d'autres termes, les phénomènes de régénération

paraissant remonter à cinq ou six semaines, date de début de la maladie, il ne peut y avoir aucun doute sur l'existence d'une relation de cause à effet entre l'injection et la maladie dont l'issue a été la mort.

Observation 146. — FINGER (MUCHA) (*Wiener Klin. Wochenschr.*, n° 28, 1911).

Enfant de sept ans, bien constitué, atteint de plaques muqueuses buccales et génitales; les yeux sont normaux; otite moyenne chronique suppurée. Légère bronchite; pas d'albumine. Le 17 janvier, injection intra-fessière de 20 centigrammes de 606 en solution mono-acide. Le lendemain, des maux de tête avec une réaction de Herxheimer. Les papules s'améliorent et disparaissent le jour suivant.

Le 18 février, mouvements toniques de la tête et des yeux liés à des lésions diffuses du cerveau, surtout à gauche.

Le 17 mars, quoique les mouvements de la tête aient disparu, le malade est complètement apathique, a des vomissements et des douleurs de tête. La ponction lombaire laisse écouler sous haute tension un liquide clair, contenant des mono- et des polynucléaires. Le Wassermann est devenu de très positif, légèrement positif. Le 26 mars, coma avec écoulement purulent de l'oreille, qui faisait penser à un abcès cérébral. Une trépanation, faite le 31, ne donne aucun résultat.

Le 3 avril, le malade meurt.

Autopsie. — Leptoméningite purulente de la base, épanchement ventriculaire, tubercule calcifié de la rate.

Observation 147. — SCHIELE (*St.-Petersburger Med. Wochenschr.*, n° 33, 1911).

Écolier de douze ans, atteint de syphilis maligne avec excroissances du naso-pharynx, considérées d'abord comme de nature adénoïde. Le diagnostic de syphilis n'est fait qu'après de grandes destructions du squelette nasal.

Au moment de l'injection, ce garçon est très anémié et cachectique. Tout le côté gauche de la face est œdématié. Presque tout le palais mou est détruit et le palais dur largement entamé avec ulcérations profondes des amygdales et du naso-pharynx ; température $38^{\circ}4$; l'haleine est fétide.

La première injection de 30 centigrammes de 606, intra-fessière, amène une température oscillant entre 38 et 40° pendant deux semaines. Les ulcérations se nettoient très lentement ; on emploie du mercure.

Six semaines après, seconde injection de 50 centigrammes de salvarsan. La nécrose, en tombant, amène une hémorragie mortelle.

Pas d'autopsie,

Observation 148. — SCHIELE (*St.-Petersburger Med. Wochenschr.*, n° 33, 1911).

Fille de vingt-neuf ans, hérédosyphilitique, dont la maladie progresse lentement malgré toutes les médications. Mal développée, d'aspect infantile, et atteinte de surdité complète et de perforation du palais. Il y a, d'autre part, une infiltration des deux sommets ; foie et rate augmentés de volume, ventre douloureux à la pression, et finalement des hallucinations, etc.

Une plaie, suite d'une trépanation mastoïdienne, suppure depuis neuf mois. Le 10 octobre, injection sous-cutanée de 30 centigrammes de salvarsan.

Amélioration passagère. Mort le 26 décembre.

Pas d'autopsie.

Observation 149. — TREUPEL et LÉVI (*Munch. Med. Wochenschr.*, n° 5, 1911, p. 238).

Une jeune fille de quinze ans présente à son entrée à l'hôpital des symptômes qui font conclure cliniquement à l'existence d'une tumeur cérébrale avec hypertension. Plusieurs années auparavant des symptômes cérébraux analogues avaient disparu par le traitement mercuriel et iodé. Cette fois-ci une cure de frictions, faite suivant toutes les règles en dehors de l'hôpital, et l'ingestion d'iodure de potassium n'avaient eu aucun effet. Quoiqu'il n'y ait dans l'anamnèse aucune preuve de l'existence d'une syphilis, et que la réaction de Wassermann se soit montrée négative aussi bien chez la fillette que chez ses parents, on décide après entente avec les parents et le médecin traitant et en raison de l'amélioration obtenue antérieurement (par le traitement mercuriel) d'essayer le 606. L'injection intra-musculaire de 0 gr. 50 de salvarsan est bien tolérée, mais l'état de la malade ne se modifie pas et trois semaines après l'injection la mort arrive par paralysie de la respiration.

L'autopsie montre l'existence d'un gliome du cervelet avec hydrocéphalie interne. Nécrose de coagulation d'environ 5 centimètres de diamètre dans le muscle fessier, au lieu d'injection.

De ces cinq cas, le premier est extrêmement intéressant. La mort des autres malades n'est nullement en rapport avec l'injection de 606.

Le malade de FINGER meurt par une maladie intercurrente trois mois et demi après son unique injection de 606. Dans le premier cas de SCHIELE, la mort est due à une hémorragie mortelle par la chute d'une escarre. Sa seconde malade meurt par les progrès d'une syphilis ayant pris des allures particulièrement graves. Enfin, l'observation de TREUPEL et LEVI concerne une tumeur cérébrale non-syphilitique mortelle en elle-même.

Pour être complet, il nous faudrait ajouter ici tous les cas de mort survenus chez des nourrissons hérédosyphilitiques traités par le salvarsan. Leur nombre est considérable, mais leur étude ne présente aucun intérêt. Nous nous dispenserons de cette énumération fastidieuse, d'ailleurs inutile, puisque la plupart des auteurs ont déjà renoncé à l'application du salvarsan chez des nourrissons. On trouvera une étude complète de la question dans un rapport de M. CHAMBRELENT au XV^e Congrès de la Société obstétricale de France.

CHAPITRE VIII

HÉMORRAGIE, THROMBOSE DES ARTÈRES CÉRÉBRALES

Observation 150. — VAUBOURDOLLE (GAUCHER) (*Bull. de l'Acad. de Méd.*, séance du 6 février 1912).

Un homme, âgé de cinquante-trois ans, ayant contracté la syphilis en 1891, a été frappé, trois ans après, d'une hémiplegie droite par artérite cérébrale. Traité par le mercure, il lui reste un peu de parésie, avec tendance à la contracture du membre inférieur. Depuis lors, et sauf une attaque de coliques hépatiques en 1907, cet homme n'a jamais rien éprouvé. L'urine est normale, sans albumine.

Malgré ses demandes réitérées, le Dr Vaubourdolle refuse systématiquement de faire une injection de 606 à ce malade. Celui-ci se fait injecter ailleurs 0 gr. 30 dans chaque fosse. Deux jours après apparaissent des douleurs généralisées dans les quatre membres, avec céphalées persistantes jusqu'à la mort, qui survient douze jours après l'injection.

Pas d'autopsie.

Il semble que les accidents aient revêtu ici la forme d'une polynévrite arsenicale.

Observation 151. — MILIAN (*Bull. de la Soc. méd. des Hôp.*, séance du 24 nov. 1911, p. 389).

Un homme âgé de soixante ans, très obèse, avait une vieille hémiplegie droite très contracturée. Il portait, en outre, une insuffisance mitrale. « Ce n'était pas un homme à injecter » (MILIAN). Cependant, sur ses instances, M. MILIAN lui fait faire par un externe une injection intraveineuse de 30 centigrammes de 606. Au cours de l'injection le malade rougit, sa face devient vultueuse. Une demi-heure après, il tombe dans le coma, sa température s'élève à 40°6 et il meurt trente-six heures après sans avoir repris connaissance.

Autopsie. — Œdème aigu considérable du cerveau : ventricules distendus par le liquide, les espaces arachnoïdiens en contiennent « une quantité énorme », véritable apoplexie séreuse.

La mort est indubitablement due à l'injection de 606. L'histoire clinique est très nette à ce point de vue. Mais la pathogénie invoquée est très complexe. D'après M. MILIAN :

1° « Le malade n'était pas un homme à injecter », âgé, obèse, avec une lésion nerveuse et une lésion cardiaque ;

2° Le serum employé devait avoir vieilli. Un autre sujet, exempt de toute tare, eut 40°6 après l'injection de la même solution. Deux autres malades injectés deux jours auparavant avec le même sérum avaient eu également 40°6 ;

3° La solution injectée devait être trop acide ;

4° Enfin, l'opérateur faisait sa première injection.

En raison de la possibilité d'une faute technique, nous classerons cette observation dans le chapitre des cas discutables.

Observation 152. — MARCUS (*Munch. Med. Wochenschr.*, n° 2, 1911, p. 76).

Mort le huitième jour après l'injection, à la suite de ramollissement cérébral en foyers désséminés et hémorragie protubérantielle, lésions qui existaient déjà avant l'injection.

Observation 153. — MARCUS (*Munch. Med. Wochenschr.*, n° 2, 1911, p. 76).

Mort quatorze jours après l'injection, à la suite d'une nouvelle hémorragie cérébrale étendue, succédant à d'autres survenues antérieurement.

Ces deux cas de mort de MARCUS sont évidemment indépendants du 606.

CHAPITRE IX

MALADIES NON-SYPHILITIKES

Observation 154. — TSCHERNO-SCHWARTZ et HALPERN.
(*Roussky Vratsch*, 12 mars 1911, p. 440-442.)

Il s'agit d'une femme de vingt-huit ans, atteinte de typhus exanthématique depuis huit jours.

Le cœur ayant été trouvé normal et la recherche de l'albumine dans les urines ayant donné un résultat négatif, on fait une injection intra-veineuse de 0 gr. 35 de salvarsan en solution alcaline (200 centimètres cubes de sérum).

Au bout de quelques minutes, la malade a des frissons, puis des convulsions épileptiformes avec perte de connaissance. Puis la malade revient à elle ; son pouls reste satisfaisant, mais elle a des sueurs profuses. Au bout de quelques temps, les frissons, puis les convulsions réapparaissent ; le cœur s'affaiblit malgré tout ce que l'on fait et la malade meurt deux heures trois quarts après l'injection.

A l'autopsie, il n'y a à noter que de la congestion intense du cerveau, des poumons, des reins et du foie. (BURNIER)

Ici les accidents sont particulièrement précoces, et la mort survient en trois heures. Les symptômes gastriques manquent ; on n'observe que les phéno-

mènes nerveux : convulsions, perte de connaissance, puis des sueurs profuses, de la faiblesse du poulx. A l'autopsie : congestion intense du cerveau, des poumons, des reins et du foie.

Le cas est donc très clair ; il s'agit d'une intoxication arsenicale suraiguë, forme nerveuse.

Le fait que la malade, étant atteinte d'une maladie grave, se trouvait dans un mauvais état général, explique peut-être la précocité des accidents et la rapidité de la mort.

Observation 155. — Cas survenu à **Berlin** (EHRlich, *Abhandlungen uber Salvarsan*. Band: II, p. 576).

Un homme de vingt-six ans contracte la syphilis à la fin du mois d'août. Le 28 septembre on remarque une roséole typique sur la poitrine et le dos. On traite le malade avec 50 centigrammes de salicylate de mercure en piqûres ; les manifestations syphilitiques disparaissent et il quitte l'hôpital le 28 octobre.

Il revient le 10 novembre. On trouve de l'albumine dans ses urines, et une rate considérablement augmentée de volume. D'après l'aspect microscopique de l'albumine on pense à une néphrite chronique. En outre, le malade a maigri de 10 kilos en deux mois.

Dans l'hypothèse d'une splénomégalie d'origine syphilitique, on fait une injection intra-veineuse de 60 centigrammes de salvarsan, le 25 novembre. La température qui était déjà de 38° la veille, ne monte qu'à 38°4 le soir de l'injection ; le lendemain soir elle est à 38°6, puis descend à la normale. On observe des vomissements après l'injection, mais plus du tout dans la suite.

Dans les jours qui suivent, le patient est souffrant. L'urine n'est pas modifiée quant à son albumine. Mais le soir du 6 décembre, onze jours après l'injection, le malade se plaint de maux de tête. Le lendemain matin, 7 décembre, il est pris subitement de convulsions cloniques avec perte de connaissance complète, d'une durée de dix minutes environ. Sa torpeur profonde persiste ; il a du trismus marqué ; sa température monte à 39°5 et il meurt vers midi, douze jours après son injection.

L'autopsie révèle une maladie de Hodgkins typique, c'est-à-dire une lympho-granulomatose entourant toute la partie inférieure de l'aorte et la rate. En outre, néphrite parenchymateuse subaiguë. Le cerveau ne présente aucune altération macroscopique, mais l'examen microscopique montre une encéphalite aiguë ; ses capillaires sont remplis de leucocytes polynucléaires.

Le tableau clinique rappelle les phénomènes nerveux qu'on observe à la suite des injections de 606. Mais deux objections se présentent à l'esprit :

1° Les accidents ne se sont déclarés que onze jours après l'injection ;

2° A l'autopsie on a bien trouvé une encéphalite aiguë, mais cette encéphalite n'est pas hémorragique. Les capillaires du cerveau sont remplis de leucocytes polynucléaires.

Dans ces conditions, il devient difficile d'attribuer la mort au 606, sans pouvoir cependant éliminer cette hypothèse définitivement. Nous classerons cette observation dans le groupe des cas discutables.

Observation 156. — IVERSEN (*Abhandlungen über Salvarsan*, p. 342).

A une malade alcoolique et hystérique, atteinte de fièvre récurrente, traitée quinze ans auparavant par du mercure, on fait une injection intra-musculaire de 30 centigrammes de 606.

Quatorze heures après l'injection, les spirochètes, très nombreux dans le sang avant, disparaissent; le quatrième jour après l'injection la température, d'abord abaissée, remonte à 38°.

La malade semble être atteinte d'une bronchopneumonie double. Elle présente sur le corps une éruption, hémorragique par la suite, mais ressemblant au début à un exanthème scarlatiniforme. Plus tard, néphrite aiguë, œdème de la partie supérieure du corps, augmentation du foie et hémorragies de la peau, faisant penser d'après IVERSEN à une idiosyncrasie. Mort le huitième jour.

L'autopsie permet de constater une artério-sclérose très prononcée et généralisée, une myocardite, un foie gras et d'autres lésions grossières des organes essentiels (DREYFUS).

L'érythème scarlatiniforme devenant hémorragique par la suite, la néphrite aiguë accompagnée d'œdème, le foie gras, ne laissent aucun doute sur l'origine toxique des accidents. Ce cas est à rapprocher de ceux du Dr A... à K... et de HANS WILLIGE (obs. 119), dans lesquels les éruptions cutanées hémorragiques ont été également observées.

La malade était alcoolique, avait une artério-sclérose importante et généralisée, conditions diminuant

la résistance organique aux substances toxiques et favorisant l'éclosion des accidents.

Observation 157. — TUCHINSKY (*Roussky Vratch.*, n° 46, 1910).

Une femme, atteinte de paludisme, meurt par paralysie du cœur six heures après une injection intra-veineuse de 0 gr. 50 de salvarsan.

A l'autopsie. — On constate une néphrite aiguë (DREYFUS).

La néphrite aiguë est la signature de l'intoxication. L'action toxique du 606 s'est exercée ici sur deux organes particulièrement : 1° sur le rein, provoquant une néphrite aiguë ; 2° sur le cœur, amenant la mort par paralysie cardiaque. La néphrite, en s'opposant à l'élimination, a probablement rendu plus intense l'action nuisible du salvarsan sur le cœur.

Observation 158. — DRITZAKI (*Roussky Vratch.*, n° 27, 1912, p. 1151).

Le Dr B. B..., médecin, est atteint de paludisme depuis l'âge de quinze ans. Sa maladie, qui a évolué avec des rémissions d'un an parfois, s'étant aggravée en 1911, et le traitement par la quinine et le bleu de méthylène n'ayant donné aucun résultat, il se décide d'aller à Odessa pour se faire traiter par le salvarsan. Là, le 29 décembre 1911, le Dr G... lui fait une injection intra-veineuse de 0 gr. 60 de salvarsan. Après l'injection, la température monte à 39° et plus, mais le malade ne vomit pas. Dans les trois ou quatre jours qui suivent, son état s'aggrave ; sa faiblesse

s'accentue ; le foie et la rate, très peu augmentés de volume avant l'injection, s'hypertrophient considérablement. A la face interne de la joue gauche se forment des ulcérations, qui aboutissent bientôt à la gangrène. Elles s'étendent et atteignent la lèvre supérieure, jusqu'au bord de la gencive. La température revêt le type continu, et se maintient aux environs de 39°. Le malade entre alors à l'hôpital (à Odessa) le 21 janvier 1912. Il venait de refuser une seconde injection que le Dr G... lui avait conseillée. Il nie la syphilis.

A l'examen, on se trouve en présence d'un homme amaigri, faible et anémique, très abattu. Rien d'anormal aux poumons et au cœur, le pouls est à 90. Température 38°8. Traces d'albumine dans les urines. A la face interne de la joue gauche, on constate la présence d'une grosse ulcération, recouverte d'une croûte noirâtre, et s'étendant jusqu'à la gencive supérieure. Le foie et la rate débordent le rebord des fausses côtes de quatre travers de doigts. Leur surface est lisse, leur consistance assez ferme ; ils sont légèrement sensibles à la pression. La recherche du Plasmodium dans le sang reste négative. Le nombre de globules rouges est de 1.600.000 ; celui des globules blancs 200.000. Le malade mange très peu, il a des vomissements assez fréquents. Dans les jours qui suivent, l'ulcération s'étend de plus en plus, atteint la face externe de la lèvre supérieure, où on constate une perte de substance assez large. Le 1^{er} février, la langue se tuméfie dans sa moitié droite, et deux ulcérations à fond gangréneux apparaissent. Des maux d'estomac, survenant après l'ingestion d'aliments, rendent probable l'existence d'un processus ulcératif stomacal. La faiblesse générale aug-

mente, les battements du cœur s'affaiblissent et le malade meurt le 4 février 1912.

Pas d'autopsie.

L'auteur rend le salvarsan responsable de cette issue fatale. L'apparition de la gangrène dans la bouche ne serait que la localisation de l'action destructive du salvarsan sur un point de moindre résistance.

Mais il importe de remarquer :

1° Que le malade avait déjà avant l'injection un état général très mauvais, avec une anémie intense ;

2° Qu'il n'y a eu pendant toute la durée de la maladie aucun symptôme net d'intoxication ;

3° Que des gangrènes spontanées peuvent apparaître chez tous les sujets ayant leurs moyens de défense paralysés.

Ces considérations sont de nature à rendre la conclusion de DRITZAKI discutable. D'ailleurs, nous n'avons pu trouver aucun autre cas analogue de mort avec gangrène de la bouche. Récemment, M. BULLIARD a communiqué à la Société de médecine de Paris (séance du 22 fév. 1913) 3 cas de gingivo-stomatite ulcéreuse nécrosante ayant mis en danger la vie des malades deux fois sur les 3 cas. Ces faits rendent probable l'existence d'une stomatite gangréneuse après le traitement par le 606, mais il serait encore prématuré de l'affirmer.

Observation 159. — LEEDE (*Munch. Med. Wochenschr.*, n° 22, 1911, p. 1184).

Un malade, à son entrée à l'hôpital, n'a que 1.400.000 globules rouges avec une valeur d'hémoglobine de 40 o/o. Cependant il avait continué à travailler jusqu'à très peu de temps avant son hospitalisation.

On lui fait une injection intra-fessière de 0 gr. 40 de salvarsan. Les petites élévations de température d'origine anémique qui existaient déjà auparavant subissent une légère hausse. Dans les dix-sept jours qui suivent, l'anémie augmente à tel point que le nombre des hématies tombe à 900.000 et le taux de l'hémoglobine à 25 o/o. De plus, le malade a des hémorragies rétinienne, des vertiges, des bourdonnements d'oreille, des vomissements; le dépérissement est rapide.

Dès qu'on s'aperçoit de l'aggravation progressive de son état, on institue le traitement habituel par l'arsenic et le fer, combiné au grand air, et on arrive à remonter le malade, si bien qu'il peut quitter l'hôpital trois mois plus tard avec un taux d'hémoglobine à 80 o/o.

Malheureusement il revient quatre mois après avec une récurrence. Le taux de l'hémoglobine n'est plus que de 50 o/o. Cette fois-ci encore on lui fait une injection de 0 gr. 50 de 606, sans aucun succès. Au contraire l'état du malade empire à vue d'œil et il meurt vingt jours après. Pas d'autopsie.

Aucun fait ne nous autorise à incriminer le 606.

Aucun des cas de mort que nous allons maintenant indiquer brièvement ne peut être attribué au 606.

Observation 160.— RAVAUT (*Bull. de la Soc. fr. de Derm. et Syph.*, séance du 1^{er} juin 1911).

Ancien syphilitique, atteint de récurrence de cancer de la langue, avec volumineuse adénopathie cervicale et médiastine. Cachexie profonde ; pas d'albumine dans les urines.

Le 13 mars 1911, on lui fait une injection intra-veineuse de 0 gr. 60 d'arsénobenzol Billon, très bien supportée. L'état du malade semble s'améliorer.

Le 20 mars 1911, seconde injection de 0 gr. 60 également bien supportée. Dans la suite, phénomènes de compression par l'adénopathie cervicale. Mort le 5 mai de cachexie cancéreuse.

L'autopsie, confirme le diagnostic.

Observation 161. — MOUTOT (CHEVALIER-SEYVET, Thèse de Lyon, 1911, p. 42).

Femme de cinquante-huit ans, atteinte d'épithélioma de la langue, opéré le 2 février 1910. Récurrence. Le 11 février 1911, injection intra-veineuse de 0 gr. 60 de 606 en solution alcaline. Le 12 février, pas d'autres malaises que de la sécheresse de la gorge. Température 38°5. Le 17 février la malade meurt d'une hémorragie.

Observation 162. — ORTH (*Verein Deutscher Naturf. u. Aerzte*, Königsberg, 20 septembre 1910).

Ce cas concerne un syphilitique, atteint de cancer pharyngo-laryngé, qui meurt six semaines après une injection intramusculaire. Une nécrose étendue au lieu d'injection est la seule chose attribuable au médicament (DREYFUS).

Observation 163. — DIND (*Revue méd. de la Suisse Romande*, n° 1, 1912).

Malade atteinte de lymphosarcome volumineux généra-

lisé, morte quinze jours après une injection de 40 centigrammes de 606, d'œdème de la glotte et de la trachée (DREYFUS).

Observation 164. — VON TORDAY (DREYFUS, Thèse de Genève 1912, p. 11-12)

A ce malade ayant la rate tuméfiée, atteint d'anémie grave, VON TORDAY fait une injection sous-scapulaire de 30 centigrammes de 606. La valeur globulaire était de 40 o/o d'hémoglobine, les globules rouges de 2.000.000, les globules blancs de 700 par millimètre cube. Il y a d'abord une augmentation de tous ces nombres, sauf de la valeur globulaire, qui descend à 35 o/o. Cependant le malade, qui était très cachectique et pour lequel tout espoir était perdu, meurt neuf jours après l'injection.

A l'autopsie, on constate une splénomégalie.

Observation 165. — MARCUS (*Münch. Med. Wochensch.*, n° 2, 1911, p. 76).

Mort six semaines après l'injection à la suite d'une tumeur cérébrale. La réaction de Wassermann était positive.

Autopsie. — Gliome cérébral.

Observations 166-167. — SCHREYER (DREYFUS, Thèse de Genève, 1912, p. 13).

SCHREYER a vu mourir à Tientsin deux malades atteints de peste pneumonique, à qui il avait injecté du 606. Il attribue ces deux morts en partie au 606 (WECHSELMANN).

CHAPITRE X

ÉTUDE SYNTHÉTIQUE DE LA MORT PAR LE 606

Lorsqu'on a parcouru les nombreuses observations résumées dans les pages précédentes, on a l'impression de se trouver en présence de cas fort disparates, de gravité variable, représentant toutes les formes de l'infection syphilitique.

Un grand nombre d'observations sans valeur encombre la littérature médicale, dissimulant dans leur nombre les cas importants, et faisant croire à ceux qui se contentent d'un coup d'œil superficiel, que le 606 n'est pas dangereux puisque, dans les cas de mort qu'on a mis sur son compte, il ne s'agissait que de moribonds ou d'incurables qui seraient morts sans lui.

Notre premier soin sera donc d'éliminer toutes les observations dans lesquelles la mort a été indépendante de l'injection de 606 pour mettre en lumière le nombre déjà important des cas où elle est due au médicament même. Nous examinerons ensuite une seconde catégorie de faits dans lesquels la mort, quoique due au salvarsan, ne relève pas de son action toxique générale proprement dite, mais de

modifications fonctionnelles de l'organisme produites sous son influence ou des circonstances dans lesquelles l'injection a été faite. Enfin, nous envisagerons les observations de cas de mort qui doivent être interprétées comme une intoxication par le salvarsan présentant un ensemble symptomatique et anatomo-pathologique nettement déterminé.

ARTICLE I. — CAS DE MORT INDÉPENDANTS DU 606

Les cas où la mort a été indépendante du 606 sont au nombre de 51. Ils se répartissent en trois groupes assez nets comprenant :

1° Les malades morts par les progrès de leur maladie qui n'a pas été influencée par le salvarsan, où qui n'a subi qu'une amélioration passagère ;

2° Les malades injectés qui ont été emportés par une maladie intercurrente plus ou moins longtemps après ;

3° Les malades qui, au moment de l'injection, se trouvaient déjà dans un état général trop grave et qui ne pouvaient rien espérer du 606. C'étaient des « candidats à la mort ».

1° **Malades morts par les progrès de leur maladie.** — Les maladies les plus diverses, à la fois syphilitiques et non-syphilitiques, sont représentées dans les 26 cas qui constituent ce groupe.

A. — *Morts par syphilis ou par maladies
d'origine syphilitique*

1. Cas de Guillaïn et Ravaut (obs. 25).
2. — Finger (obs. 27).
3. — Marcus (obs. 152).
4. — Marcus (obs. 153).
5. — Hamel (obs. 81).
6. — Dind (obs. 105).
7. — von Marschalko (obs. 117).
8. — Hans Willige (obs. 118).
9. — Hans Willige (obs. 119).
10. — Frank (obs. 120).
11. — Hans Willige (obs. 121).
12. — Schiele (obs. 147).
13. — Schiele (obs. 148).
14. — Caussade et Régnard (obs. 42).
15. — Martius (obs. 65).
16. — Hamel (obs. 69).
17. — Hamel (obs. 77).

B. — *Morts par maladies non-syphilitiques*

1. Cas de Treupel et Lévi (obs. 149).
2. — Marcus (obs. 165).
3. — Ravaut (obs. 160).
4. — Moutot (obs. 161).
5. — Orth (obs. 162).
6. — Dind (obs. 163).
7. — von Torday (obs. 164).
8. — Leede (obs. 159).
9. — Dind (obs. 133).

2° **Malades morts par une maladie intercurrente.** — Un certain nombre de malades ont succombé à des maladies intercurrentes après avoir reçu une, deux ou trois injections de 606. Les rela-

tions entre le développement de ces affections et le salvarsan sont très contestables. Nous indiquerons plus loin ce qu'on peut penser de l'influence du 606 sur les tuberculoses latentes. Il semble que dans le cas de SELENEW les contractions des tuniques de l'estomac nécessitées par les vomissements aient favorisé la perforation d'un ulcère pylorique.

Dans la plupart des cas, la mort a été tardive, survenant treize, seize jours, cinq semaines, deux mois et demi après la dernière injection.

1. Cas de Finger (Mucha) (obs. 35).
2. — Finger (Mucha) (obs. 36).
3. — Finger (Mucha) (obs. 146).
4. — Jadassohn (obs. 68).
5. — Dr H. de B. (obs. 122).
6. — P. Bar (obs. 132).
7. — Lane (obs. 34).
8. — Dr S. de F. (obs. 124).
9. — Selenew (obs. 59).
10. — L. Jacquet (obs. 60).

3^e Malades injectés « in extremis ». — Ces cas, au nombre de 15, appartiennent tous à la période de début de l'application du salvarsan. A partir de la seconde moitié de l'année 1911, on n'en a plus rapporté. Les injections ont été faites toutes dans les muscles fessiers ou sous la peau. Il s'agit, pour la plupart, de malades atteints de syphilis cérébrale grave, tabes, paralysie générale, quelquefois avec cystite et pyélonéphrite, morts dans un laps de temps variant d'un jour à cinq semaines après leur injection.

1. Cas de Jadassohn (obs. 74).
2. — Plehn (obs. 75).
3. — Neuhaus (obs. 116).
4. — Dr von D. à M. (obs. 73).
5. — Schiele (obs. 76).
6. — Michaelis (obs. 87).
7. — Bloch (obs. 88).
8. — Orth (obs. 99).
9. — l'hôpital allemand de London-Dalston
(obs. 100).
10. — Léri (obs. 101).
11. — Marcus (obs. 102).
12. — Léri (obs. 103).
13. — Schiele (obs. 104).
14. — Schreyer (obs. 166).
15. — Schreyer (obs. 167).

Avant d'aborder l'étude d'un autre groupe d'observations, il nous faut attirer l'attention sur un fait qui a son importance dans l'appréciation des accidents mortels attribués au 606. A voir éliminer ainsi 51 cas de mort sur les 167 que nous avons pu rassembler, la première idée qui vient naturellement à l'esprit c'est que le 606, après tout, ne doit pas être bien méchant, puisque un tiers des cas de mort qu'on lui attribue n'a aucune relation avec lui. Pour réfuter une telle conclusion il nous suffira de faire remarquer que la proportion d'un tiers était encore plus forte il y a un ou deux ans et qu'elle va en diminuant progressivement. En d'autres termes, on ne publie plus des cas de mort indépendants du 606, tandis qu'on publie encore régulièrement des cas où la mort a été le résultat de l'intoxication par

le 606. Sur les 51 cas dont nous venons de parler, tous, sauf un (celui de SELENEW), existaient déjà à la fin de 1911 lorsque M. IVAN DREYFUS les a réunis dans sa thèse inaugurale comprenant 140 observations dont 27 nourrissons. Les proportions étaient donc à ce moment là de 50 sur 113, ce qui fait presque la moitié des cas. Nous pouvons donc affirmer qu'à mesure que les publications se multiplieront, les cas où la mort ne peut être mise sur le compte des injections de 606, perdront beaucoup de leur importance, tandis que le nombre des cas de mort causée *par le 606* ira en augmentant.

ARTICLE II. — CAS DE MORT PAR LE 606 CHEZ DES SUJETS TARÉS

Tandis qu'il n'y avait aucune relation entre la mort et l'injection de salvarsan dans les observations réunies dans l'article précédent, ici le rôle du 606 devient nettement appréciable. Il s'agit de malades atteints de maladies graves ou ayant des lésions organiques importantes qui succombent non pas aux progrès de leur maladie, mais par le fait d'avoir reçu du 606. La mort est souvent rapide, survenant quelques instants ou quelques heures après l'injection ; mais elle est aussi quelquefois tardive, rendant ainsi plus difficile d'apprécier l'influence du 606.

Quelques auteurs se basant sur ce fait que les malades de cette catégorie étaient porteurs de tares organiques sérieuses, se sont refusés à attribuer la mort au 606. Ils ont pensé que les injections de salvarsan étaient contre-indiquées dans ces cas et qu'on ne pouvait pas rendre le médicament responsable de la mort des malades lorsque ses contre-indications n'avaient pas été respectées. Il n'en est pas moins vrai que le 606 a été la cause immédiate de la mort. Il est juste cependant de reconnaître qu'il s'agissait le plus souvent de malades exposés par leurs lésions à des accidents graves. Ces accidents ont été seulement occasionnés par l'injection de 606. Par conséquent la mort ne peut être mise que partiellement sur son compte. D'ailleurs, le mécanisme de l'action nuisible du 606 a été très variable suivant les cas. Autant que possible nous essaierons de l'indiquer au fur et à mesure que nous passerons en revue les cas particuliers. Nous pouvons dire dès maintenant que le plus souvent ce ne sont pas ses propriétés toxiques qui sont intervenues, mais les modifications qu'il a imprimées à l'équilibre fonctionnel et physique de l'organisme humain.

Nous diviserons les 19 cas qui appartiennent à cette catégorie en quatre groupes distincts :

- 1^o Mort par maladies aggravées par le 606 ;
- 2^o Mort par asthénie cardiaque ;
- 3^o Mort par rupture d'anévrisme ;
- 4^o Mort par embolie pulmonaire.

1° Mort par maladies aggravées par le 606.

— Nous groupons sous ce titre général un certain nombre de cas présentant peu d'analogies entre eux. Il s'agit de malades atteints d'affections diverses. A la suite d'une ou deux injections, en même temps que surviennent les malaises habituels (céphalées, vomissements et même des crises convulsives), ils voient leur maladie s'aggraver. Peu de temps après ils meurent non pas de phénomènes toxiques, mais avec des symptômes dépendant de la maladie dont l'évolution a été précipitée par l'injection de 606. Des cinq cas mortels que nous faisons rentrer dans ce groupe, deux se rapportent à l'urémie, deux à des accidents tuberculeux, le dernier est une curieuse observation de réaction de Herxheimer.

Urémie

1° *Cas de Ravaut et Cain* (obs. 37). — Il s'agissait d'un malade, atteint de néphrite syphilitique avec albuminurie oscillant entre 15 et 18 grammes. Devant le bon état général du malade on fait une première injection intra-veineuse de 0 gr. 40 de 606, bien supportée, puis quatre jours après une injection intra-musculaire de 0 gr. 50. Dès le lendemain on observe de l'oligurie, de la diminution des chlorures et de l'urée ; puis apparaissent de l'œdème et tous les symptômes de l'urémie : céphalée, insomnie, dyspnée, épistaxis, myosis, bruit de galop, délire et convulsions. Le malade meurt anurique dix-neuf jours après sa seconde injection.

Il est à remarquer qu'il n'est pas mort d'intoxication par le 606, mais d'une urémie déclanchée par celui-ci et faisant suite à une néphrite syphilitique de la période secondaire. Il est donc certain que le 606 a aggravé une maladie préexistante.

2° *Le cas de Schlasberg* (ob. 58) est beaucoup moins net. Un homme de quarante-sept ans, atteint de syphilis tertiaire, de néphrite chronique et de tuberculose pulmonaire, reçoit 0 gr. 40 de salvarsan en injection intra-veineuse. Il a des malaises, de la céphalée et de la fièvre ; puis apparaissent des œdèmes qui augmentent progressivement. Le malade meurt le vingtième jour après l'injection. A l'autopsie, on ne trouve qu'une néphrite chronique. Ici aussi il semble qu'il y ait une relation entre l'administration du salvarsan et l'aggravation de la néphrite chronique.

Tuberculose. — L'influence du salvarsan sur les tuberculoses latentes a été étudiée en 1911 par HERXHEIMER et ALTMANN. Ils sont arrivés à cette conclusion que le salvarsan peut réveiller des processus tuberculeux torpides. Pour faire une étude complète de cette intéressante question, il faudrait réunir un grand nombre de documents se rapportant non seulement à des cas terminés par la mort, mais aussi à des cas non mortels. Un tel travail sortirait des limites de notre sujet. Nous ne ferons qu'indiquer sommairement, en nous basant sur des observations de cas de mort, l'influence défavorable que peut exercer le salvarsan par un mécanisme sans doute complexe sur des tuberculoses restées jusque-là torpides.

1^o *Cas de M. Darier* (obs. 29). — Un tuberculeux, chétif et albuminurique, atteint d'une iritis double et d'une ulcération pharyngée, est nettement amélioré par deux injections de néo-salvarsan. Mais quinze heures après la troisième injection, faite à la dose de 0 gr. 90, le malade pousse un cri, est pris de convulsions épileptiformes et tombe dans la stupeur. Il semble se réveiller et sortir de son coma vers le deuxième jour, mais il meurt cinq jours après de broncho-pneumonie. L'autopsie démontre la nature tuberculeuse de cette broncho-pneumonie.

La chronologie des accidents rend très probable l'existence d'un rapport entre cette broncho-pneumonie terminant une tuberculose chronique et l'injection de salvarsan.

2^o *Cas de Værner* (obs. 106). — C'est un tabétique amaigri ayant le cœur et les poumons sains, Une injection intra-veineuse de 0 gr. 60 de salvarsan provoque de graves phénomènes réactionnels qui laissent derrière eux des malaises, de l'asthénie, de l'anorexie. Deux semaines après l'injection, le malade quitte le lit ; mais, quatre semaines après, il est pris de nouveau de vomissements, de diarrhée, d'inappétence complète ; le foie et la rate sont tuméfiés. Il meurt et à l'autopsie on trouve des tubercules disséminés sur tout le péritoine, sur la rate, le foie et l'intestin. Des adhérences pleurales et des ganglions médiastinaux indiquaient le point de départ de la généralisation.

Dans ce cas, entre les phénomènes terminaux et

l'injection de salvarsan se trouve une période de plusieurs semaines, pendant laquelle le sujet est dans un état maladif continu avec asthénie et anorexie. Cela nous indique bien que les accidents ayant suivi l'injection avaient produit des troubles profonds dans un organisme déjà affaibli, troubles qui ont sans doute facilité la généralisation d'une tuberculose torpide.

Ces deux cas ne sont pas les seuls à démontrer l'influence défavorable de l'injection de salvarsan sur les lésions tuberculeuses. D'autres observations que nous avons du classer dans des sections différentes de ce chapitre tendent à confirmer ces faits. Nous les résumerons brièvement.

Le malade de SELENEW est un ecclésiastique de cinquante ans à qui on fait deux injections de 50 centigrammes de salvarsan. La seconde est suivie d'une réaction très forte avec frissons, fièvre, céphalée, vomissements, etc. Il meurt une semaine après par perforation d'un ulcère pylorique. A l'autopsie, on trouve une tuberculose chronique et *miliaire aiguë* des deux sommets.

Le malade de HERXHEIMER et ALTMANN avait eu de la tuberculose d'un sommet quelques années auparavant ; mais l'examen clinique fait au moment de l'injection n'avait rien révélé de particulier. Cinq jours après avoir reçu du 606, il tousse et rejette des crachats muqueux ; à l'auscultation, on perçoit des râles fins aux deux sommets.

FINGER a fait publier par son assistant MUCHA deux

cas de méningite tuberculeuse ayant évolué à la suite des injections de salvarsan.

Les quatre premières observations montrent nettement que le 606 peut donner un coup de fouet à des lésions tuberculeuses chroniques et même latentes. Le mécanisme de cette influence néfaste est sans doute complexe comme tous les phénomènes vitaux, mais on peut penser que le 606 doit agir au moins de deux façons différentes.

1° Le salvarsan n'est pas toujours bien toléré par les malades. Son introduction dans le courant circulatoire provoque assez souvent de graves phénomènes réactionnels : fièvre, vomissements, diarrhée, maux de tête, etc., etc. Les troubles suscités ainsi par le 606 affaiblissent forcément l'organisme et portent atteinte à ses moyens de défense. Il n'est donc pas étonnant qu'à la faveur de cette diminution de la résistance organique, l'infection bacillaire qui était restée latente trouve les conditions propices à son développement. Ce qui donne une certaine importance à cette vue de l'esprit, c'est le fait que, dans le cas des malades de VERNER, de SELENEW et même de DARIER, les phénomènes réactionnels ont été très intenses.

2° A côté de cette action indirecte, le salvarsan a une autre action qui relève plus directement de ses propriétés pharmacodynamiques. Nous savons qu'il est un vaso-dilatateur puissant, qu'il congestionne un grand nombre d'organes et en particulier le système nerveux central. Nous savons, d'autre part, que

cette congestion qui est un des moyens de défense de l'organisme vivant peut favoriser le développement des microbes lorsqu'elle est poussée trop loin. Ne peut-on pas expliquer ainsi l'apparition d'une méningite tuberculeuse chez les deux malades de FINGER ? Les râles qu'on a entendus aux deux sommets d'un ancien tuberculeux ne peuvent-ils pas avoir cette pathogénie ?

Réaction de Herxheimer. — Nous rangerons ici, d'une façon tout arbitraire, une observation très intéressante due à WESTPHAL. Une femme de trente-trois ans meurt trente-six heures après son injection, avec des symptômes de paralysie du diaphragme. A l'autopsie, on trouve une méningite spécifique des racines médullaires donnant naissance au phrénique. Nous avons suffisamment discuté ce cas plus haut (voir obs. 96) pour ne plus avoir à y revenir.

2° Mort par asthénie cardiaque. — En dehors de toute action toxique sur les autres organes, le salvarsan peut produire des troubles importants dans le fonctionnement du cœur, troubles qui peuvent devenir plus ou moins graves. Il ne s'agit pas ici du collapsus cardiaque secondaire, lorsque chez un malade profondément intoxiqué, se trouvant déjà dans le coma avec rythme de Cheyne-Stokes, après que les organes d'élimination sont déjà entrés en dégénérescence depuis longtemps, le cœur s'affaiblit avant de s'arrêter définitivement. A côté de cette asthénie cardiaque secondaire, il y a une asthénie cardiaque pri-

mitive survenant isolément sans atteinte des autres organes de l'économie. Elle n'est pas du tout rare, et tous ceux qui ont pratiqué un certain nombre d'injections de 606 ont eu l'occasion de l'observer. Elle peut survenir chez des sujets à cœur sain, elle est alors généralement passagère. Mais elle est surtout fréquente chez des sujets ayant le cœur légèrement touché comme les intoxiqués par le tabac ou l'alcool (MARTIUS). Dans ces cas elle peut devenir menaçante. Elle est particulièrement grave lorsqu'il s'agit de malades ayant une affection cardiaque sérieuse et peut alors conduire à la mort. Ce sont ces cas mortels que nous aurons à examiner brièvement.

MARTIUS a publié il y a deux ans une étude fondamentale sur l'asthénie cardiaque primitive après les injections de salvarsan basée sur 7 observations. Depuis trois nouveaux cas se sont ajoutés portant le nombre à 10. C'est avec ces dix cas que nous reprendrons la question pour arriver à peu près aux mêmes conclusions que lui. Voici les observations :

1. Cas de Spiethoff (Obs. 63)
2. — Klingmüller (obs. 64)
3. — Martius (obs. 71)
4. — Martius (obs. 108)
5. — Werther (obs. 72)
6. — Spiethoff (obs. 84)
7. — Dr. O. de B. (obs. 112)
8. — Survenu à Plojesti (obs. 131)
9. — Tuchinsky (obs. 58)
10. — Pick (obs. 97)

État des malades. — Ce sont des malades pour la plupart ayant atteint l'âge moyen de la vie. Les affections pour lesquelles ils ont été traités par le 606 sont des plus variées : syphilis tertiaire, crises gastriques de nature inconnue, syphilis cérébrale, tabes, paralysie générale, paludisme.

Dans deux cas l'examen clinique du cœur a révélé l'existence d'une insuffisance aortique bien compensée. Un tabétique de quarante-huit ans n'avait qu'un second bruit un peu claqué au foyer aortique ; chez une femme de vingt-six ans, en bonne santé apparente, qui ne se plaignait que de quelques douleurs précordiales, l'examen clinique et la radioscopie n'ont rien montré d'anormal. Dans les autres cas le cœur avait été considéré sain.

L'état général des malades ne présente rien de spécial. Une jeune femme atteinte de syphilis tertiaire du palais est extrêmement cachectique ; le malade de WERTHER, âgé de soixante ans, est anémié et apathique. Tous les autres ont un état général satisfaisant. Il nous faut signaler cependant un homme de trente-quatre ans, qui est un alcoolique invétéré et qui se livre à des excès alcooliques la veille même du jour où il devait recevoir son salvarsan.

Injection. — Le mode d'administration du salvarsan est variable. L'injection intraveineuse a été employée dans 6 cas sur 10, l'injection intramusculaire dans 3 cas et l'injection sous-cutanée une fois.

Un des malades, l'alcoolique de tout à l'heure,

avait déjà reçu l'année précédente une injection de 60 centigrammes de salvarsan, qu'il avait bien supportée. Le malade de PICK meurt après deux injections, dont la seconde seulement est intra-veineuse. Tout les autres n'ont reçu qu'une seule injection.

La dose employée est aussi très variable. Elle est inconnue dans les cas de PICK et du D^r O. de B. Dans les huit autres, elle est de 0,60 deux fois, 0,50 trois fois, 0,40 une fois, 0 gr. 30 deux fois. En raison de la concision des comptes rendus, il n'est pas possible d'indiquer si les solutions injectées étaient acides ou alcalines.

Symptômes. — L'intervalle écoulé entre l'injection et la mort a pu atteindre jusqu'à onze jours. Dans le cas du malade alcoolique, la mort a été presque instantanée : ayant reçu à peine la moitié de la solution, son cœur faiblit et il mourut subitement.

Dans les cas où la mort a été plus tardive, survenant le troisième, sixième ou onzième jour, le salvarsan a presque toujours été bien supporté ; on ne note qu'une fois (cas de MARTIUS) des malaises et des vomissements. Les troubles morbides ont été même améliorés quelquefois.

Dans trois cas, la mort a été très rapide, survenant quatre heures, cinq heures et six heures après l'injection.

Le malade du D^r O. de B., est encore dans le cabinet de consultation, où il venait de recevoir son 606, lorsque l'asthénie cardiaque apparaît. On lui fait de la caféine et de l'éther qui l'améliorent ; il se

rend chez lui, les troubles s'aggravent et il meurt quatre heures après. L'autopsie a révélé des lésions disséminées et graves sur lesquelles nous reviendrons; signalons seulement ici l'existence d'une néphrite. Le fait que l'injection a été faite en dehors du domicile du malade a certainement aggravé les phénomènes morbides.

Dans le cas de TUCHINSKY, où la mort arrive six heures après, on trouve une néphrite aiguë qui explique jusqu'à un certain point la précocité des accidents par l'obstacle qu'elle opposait à l'élimination.

Le malade de MARTIUS (obs. 71), mourant cinq heures après l'injection, avait également de la nécrose de l'épithélium rénal avec d'autres lésions cardiaques. Il avait présenté d'ailleurs des symptômes toxiques : malaises, vomissements.

Dans deux cas, la mort a eu lieu le lendemain de l'injection. Il s'agit ici de la malade de SPIETHOFF, excessivement cachectique, qu'on trouve morte dans son lit le lendemain matin. La veille, on lui avait injecté de la morphine pour calmer ses douleurs. L'alcaloïde n'a-t-il pas pu ajouter son action déprimante à celle du 606? A l'autopsie, on n'a trouvé qu'une hypoplasie du cœur et de l'aorte.

Le second cas concerne le malade de WERTHER, atteint de syphilis cérébrale avec lésions étendues, très anémié.

Enfin, *dans trois cas*, la mort a été tardive, survenant du troisième au onzième jour après l'injection. Celle qui meurt le troisième jour, est cette jeune

femme indocile qui, malgré les conseils du médecin, va travailler à son jardin le jour même de l'injection. Le malade MARTIUS meurt subitement le matin du sixième jour, au moment où il se préparait à se lever. Le dernier cas est celui de SPIETHOFF, dans lequel une asthénie cardiaque progressive aboutit à la mort le onzième jour.

Il convient d'être très prudent dans l'interprétation de ces faits. Les sujets ayant des lésions graves du cœur peuvent, en effet, mourir subitement sans cause appréciable. La relation de ces cas de mort avec l'injection de salvarsan devient dès lors très discutable.

L'observation de PICK étant trop incomplète, la date de la mort nous est inconnue.

L'autopsie a permis de faire des constatations intéressantes. Sur les dix cas de mort, elle a pu être faite neuf fois.

Considérons d'abord les lésions en dehors de celles du cœur. Dans le cas survenu à Plojesti et publié par EHRLICH, l'autopsie montra « des lésions graves du cœur, du foie et des reins d'origine alcoolique. » Nous n'en savons pas davantage. Dans deux cas de mort rapide (5 et 6 heures), on trouve de la néphrite aiguë avec œdème pulmonaire dans l'un. Néphrite également dans le troisième cas de mort rapide (Dr O. de B.) avec, en plus, de la cirrhose hépatique, hémorragie cérébrale et artério-sclérose.

Dans le cas de WERTHER (mort le lendemain) il existe un gros foyer de ramollissement, de l'endarté-

rite cérébrale gommeuse, lésions dépendant de la syphilis cérébrale.

KLINGMÜLLER trouve une thrombose de la paroi veineuse au point d'injection et des embolies pulmonaires. Nous avons dit plus haut (V. obs. 64) ce qu'il fallait penser de ces coagulations intra-vasculaires. Nous n'y reviendrons pas.

Étudions maintenant les lésions cardiaques elles-mêmes. Dans deux cas nous constatons l'insuffisance aortique diagnostiquée pendant la vie, avec l'hypertrophie qui est son apanage. L'hypertrophie cardiaque trouvée par le Dr O. de B. s'explique par l'artériosclérose et la néphrite concomitante.

En dehors de ces lésions banales, MARTIUS a mis en lumière une triade qu'il a trouvée dans 5 cas sur 7. Cette triade est la suivante : aortite syphilitique, sclérose des artères coronaires, dégénérescence myocardique. Les cas dans lesquels il l'a constatée sont les suivants : KLINGMÜLLER (64), SPIETHOFF (63), MARTIUS (71), MARTIUS (108), WERTHER (72). Dans l'un des cas de MARTIUS à la myocardite diffuse s'ajoutent des foyers cicatriciels et une poussée inflammatoire récente, dans l'autre un amincissement du myocarde à la pointe du cœur.

Il reste 2 cas encore où MARTIUS n'a pas trouvé sa triade. Dans l'un il y avait une hypoplasie du cœur et de l'aorte, dans l'autre aucune lésion cardiaque en dehors de l'hypertrophie que nous avons déjà signalée et qui est fonction d'artériosclérose et de néphrite.

Dans les deux cas qui ont été publiés depuis le travail de MARTIUS (le troisième est sans autopsie) nous ne trouvons pas non plus sa triade. Dans celui de Plojesti on nous dit qu'il y avait « des lésions graves du cœur d'origine alcoolique » c'est tout. Dans l'autre (TUCHINSKY) aucune lésion cardiaque n'est mentionnée.

Il est à remarquer que toutes ces lésions cardiaques d'une gravité incontestable, ne s'étaient traduites pendant la vie par aucun symptôme subjectif ni objectif, clinique ou radioscopique, à part l'insuffisance aortique constatée dans deux cas. Une seule malade se plaignait de quelques douleurs précordiales. Il n'était donc pas possible de soupçonner cliniquement la gravité des lésions. Nous ferons remarquer aussi un fait intéressant qui ne paraît pas être une simple coïncidence. Dans les trois cas où la mort a été très rapide, survenant quatre, cinq et six heures après l'injection, on a toujours trouvé des altérations rénales à l'autopsie. Dans l'un il s'agissait d'une néphrite chronique scléreuse, sans lésion cardiaque importante. Dans les deux autres il s'agissait de néphrite aiguë avec nécrose épithéliale sans doute en rapport avec le salvarsan. Dans le cas de ce malade alcoolique qui portait des « lésions graves du cœur, du foie et des reins » la mort a été presque instantanée. Par opposition, dans les deux observations de MARTIUS (108) et de SPIETHOFF (63) où la triade était au complet, la mort n'est survenue que le sixième et le onzième jour après l'injection. Ceci vient démon-

trer l'action nuisible du 606 sur le cœur, puisque cette action est beaucoup plus forte lorsqu'il y a un obstacle à l'élimination du médicament.

Conclusion. — Les cas de mort par asthénie cardiaque primitive doivent être interprétés comme résultant de l'action nocive du salvarsan sur un myocarde souvent affaibli par des altérations pathologiques. MARTIUS pose en principe comme une contre-indication absolue à l'administration du salvarsan sa triade formée par la réunion de l'aortite syphilitique de la sclérose des artères coronaires et d'une myocardite avec dégénérescence du muscle cardiaque. Cette triade n'est pas tout, puisque d'une part elle n'existait que dans 5 cas sur 9, et, d'autre part, on a vu mourir très rapidement des malades qui n'avaient pas des lésions graves du cœur (Ex. le cas du Dr O. de B.). Nous avons vu que chaque fois qu'une néphrite chronique ou aiguë s'ajoutait aux lésions cardiaques indiquées par MARTIUS, la mort survenait beaucoup plus rapidement. Il faut donc attribuer une importance toute particulière aux circonstances qui peuvent augmenter l'intensité de l'action du salvarsan sur le cœur en retardant son élimination.

3° Mort par rupture d'anévrisme. — La rupture d'un anévrisme méconnu a été la cause de la mort dans deux observations :

1° Cas du Dr von K. à S... (bs. 66).

2° Cas de Kobler (obs. 67).

Il existe un troisième cas de mort par rupture d'un anévrisme de l'artère sylvienne (HAMEL, obs. 77), mais il ne paraît avoir aucune relation avec l'injection de 6o6, la mort étant survenue onze jours après celle-ci.

4° Mort par embolie pulmonaire. — Dans deux observations la mort a été la conséquence d'une embolie pulmonaire :

1° Cas de Martius (obs. 113);

2° Cas d'Herxheimer et Altmann (obs. 114).

Il s'agit d'injections intra-musculaires ayant amené une nécrose importante dans le muscle, point de départ de l'embolie chez le malade de MARTIUS. Dans le cas de HERXHEIMER et ALTMANN l'embolus est parti d'un thrombus de la veine fémorale, dû à un abcès à streptocoques au lieu d'injection.

Ces observations ne présentent plus qu'un intérêt minime depuis que les injections intra-musculaires de 6o6 sont abandonnées.

Il est probable aussi que la mort a été la conséquence d'une embolie pulmonaire à la suite d'une injection intra-veineuse de 6o6 dans le cas de LANE (obs. 53). L'absence d'autopsie ne permet pas de l'affirmer. Des embolies pulmonaires ont été observées également dans le cas de KLINGMÜLLER (obs. 65) et la mort leur a été attribuée. Il ne semble pas que la mort ait été la conséquence de l'embolie ; la malade est morte par asthénie cardiaque.

Comme nous le disions au début de cet article, le

salvarsan a été appliqué dans tous ces cas dans des circonstances très défavorables. Il ne serait pas conforme à la vérité de mettre sur son compte tous ces cas de mort. Ce n'est pas sur de pareilles observations qu'on peut se baser pour déconseiller son emploi dans la pratique habituelle de tous les jours.

ARTICLE III. — L'INTOXICATION PAR LE 606

Il n'en est plus de même des cas qui suivent. Les accidents éclatent d'une façon si imprévue; ils forment un ensemble si dramatique que les plus téméraires d'entre nous se sont demandés s'il ne valait pas mieux renoncer à leurs injections. Il n'est plus possible d'incriminer les tares antérieures du malade, puisque le plus souvent c'est un jeune homme robuste, dans la force de l'âge, jouissant d'une bonne santé. Aussi a-t-on multiplié les théories pour expliquer ces cas de mort dus incontestablement au salvarsan. On a souvent oublié les explications simples pour en chercher de complexes. La théorie la plus simple, la plus logique, et en même temps celle qui s'applique au plus grand nombre de cas est celle qui attribue ces cas de mort par le 606 à une intoxication arsenicale. Le tableau clinique observé dans chaque cas diffère sans doute de la symptomatologie typique de l'intoxication arsenicale; mais il y a une loi générale en médecine qui dit que chaque cas particulier ne reproduit presque jamais fidèlement tous les

caractères de la description classique. Le cas de chaque malade diffère du tableau général par la présence de certains symptômes et par l'absence d'autres. L'intoxication arsenicale ne saurait faire exception à cette loi. De plus, certaines particularités, assez fréquentes dans les accidents mortels à la suite des injections de 606 pour pouvoir faire partie du tableau clinique général de la maladie, ne se voient pas dans les intoxications arsenicales ordinaires. Elles tiennent très probablement à la constitution moléculaire du produit arsenical injecté et non à l'atome d'arsenic même. Nous indiquerons ces particularités dans les pages qui suivent.

Pour faire ressortir la ressemblance des phénomènes observés à la suite des injections de 606 avec l'intoxication arsenicale, il nous paraît tout naturel de grouper les différentes observations et de les fondre dans une description générale. De cette façon les cas particuliers se complètent mutuellement, et les différences qui les séparaient ne servent plus qu'à les réunir pour en faire un tout cohérent.

Une division s'impose dès le début. Les 61 cas qui se rapportent à une intoxication par le 606 peuvent être séparés en deux groupes assez homogènes, basés sur les symptômes observés pendant la vie et les constatations nécropsiques. Ces deux groupes ne sont pas sans analogies avec les deux formes cliniques qu'on a l'habitude de décrire dans l'intoxication arsenicale : la forme gastro-intestinale et la forme cérébro-spinale. Mais il serait erroné d'établir des limites

tranchées entre eux. Des cas intermédiaires montrent les relations étroites qui les unissent ; ils montrent également que des conditions étiologiques identiques doivent intervenir dans leur pathogénie.

A. — Forme gastro-intestinale de l'intoxication par le 606

Le nombre d'observations dans lesquelles les malades sont morts avec des symptômes se rapprochant du tableau de l'intoxication arsenicale habituelle est de 22. Ces observations sont les suivantes :

1. Cas de De Beurmann (obs. 3)
2. — Hirsch (obs. 9)
3. — Queyrat (obs. 10)
4. — Dr. St. de D. (obs. 19)
5. — Luque Morata (obs. 20)
6. — Tucker (obs. 21)
7. Cas survenu à Mayence (obs. 47)
8. Cas de Hoffmann (obs. 80)
9. — Dr A... de K. (obs. 107)
10. — Ehlers-Jørgensen (obs. 110)
11. — Moore (obs. 101)
12. — Gaucher (obs. 126)
13. — Legrand (obs. 128)
14. — Vaubourdolle (obs. 150)
15. — Iversen (obs. 157)
16. — Lévy (obs. 8)
17. — Laubry (obs. 123)
18. — Goubeau (obs. 125)
- 19-22. — Gaucher (obs. 38-41)

Nous éliminerons immédiatement les 4 cas de néphrite syphilitique auxquels M. GAUCHER a fait

allusion à l'Académie de Médecine et dans lesquels la mort serait due à des « phénomènes d'intoxication arsenicale ». Le cas de M. LEGRAND n'est pas rapporté non plus avec des détails suffisants pour qu'on puisse en tenir compte. Nous avons cru devoir le ranger dans ce groupe en raison des lésions toxiques observées à l'autopsie. Il nous reste donc 17 cas. Nous rappelons ici deux autres, dont nous avons déjà parlé : ceux de MARTIUS (obs. 71) et de TUCHINSKY (obs. 158). Le malade de MARTIUS meurt par asthénie cardiaque cinq heures après son injection ; mais il a eu des malaises et des vomissements et à l'autopsie on trouve une dégénérescence épithéliale des deux reins, lésion sûrement d'origine toxique. Dans le cas de TUCHINSKY, où la mort est arrivée par paralysie cardiaque, on a également constaté une néphrite aiguë.

Conditions étiologiques. — *Age, tares antérieures, etc.* — Dans 9 des 17 cas il s'agissait de malades jeunes, n'ayant pas dépassé trente ans ; 7 autres étaient âgés de quarante à cinquante-trois ans ; l'âge du dernier nous est inconnu.

La plupart de ces malades étaient des hommes de forte constitution, n'ayant aucune tare organique et jouissant d'une bonne santé habituelle. Quelques-uns d'entre eux avaient cependant des tares pathologiques plus ou moins importantes. Ainsi le jeune homme de LUQUE-MORATA est affaibli et cachectique, ne pesait que 43 kilos ; la malade d'IVERSEN, atteinte

de fièvre récurrente est alcoolique et hystérique, présentant en plus une artério-sclérose généralisée. Le Dr A... de K. injecte un tabétique affaibli. Dans les cas de JÖRGENSEN et de HENRY MOORE, il s'agit de deux paralytiques généraux dont un a eu antérieurement des accès apoplectiformes avec paralysie. D'autres n'ont que de légères tares : le malade de LÉVY, atteint de chancre, est alcoolique, sans aucune autre particularité ; le malade de TUCKER, bien musclé, robuste, a un peu d'albumine dans ses urines. A part ces quelques exemples, tous les autres sont jeunes, robustes et bien portants.

La période de la syphilis, dans laquelle le traitement par le salvarsan a été appliqué, est variable. Nous rencontrons quatre accidents primaires, datant de dix jours à un mois ; deux cas de syphilis secondaire banale avec roséole, etc. ; dans d'autres cas l'infection syphilitique remonte à un, deux, cinq, onze, vingt-et-un et vingt-cinq ans.

Un malade est atteint de syphilides micro-papuleuses agminées ; un autre de plaques muqueuses buccales ; un troisième, syphilitique depuis cinq ans, a une myélite transverse gommeuse. Parmi les autres, on remarque trois cas de paralysie générale, dont deux au début de leur maladie ; un tabes avec aortite syphilitique ; une vieille hémiplégie avec tendance à la contracture ; un cas de leucoplasie linguale. Enfin une femme, soignée par IVERSEN, est atteinte de fièvre récurrente.

Doses, mode d'injection, etc. — Le médicament

arsenical employé a été quatorze fois le 606 et trois fois le néo-salvarsan.

Neuf malades n'ont reçu qu'une seule injection de 606 à la dose de 0 gr. 30, 0 gr. 40, 0 gr. 50 ou 0 gr. 60 : quatre fois l'injection a été faite dans les muscles et cinq fois dans les veines. Dans 4 cas on a fait 2 injections intra-veineuses séparées par un intervalle de trois, onze, vingt-cinq jours et de six semaines. Le malade, dont l'histoire a été rapportée par M. GAUCHER, a reçu 3 injections intra-veineuses à des intervalles qui nous sont inconnus. Les doses injectées ont été 2 fois 0 gr. 30 (intervalle vingt-cinq jours) ; 2 fois 0 gr. 50 (intervalles onze jours et six semaines) ; 2 fois 0 gr. 60 (intervalle trois jours). Il ne semble pas qu'il y ait une relation d'une part, entre les doses injectées, les intervalles auxquels les injections ont été faites et, d'autre part, la précocité et la gravité des accidents observés.

Le néo-salvarsan a été appliqué en injections intra-veineuses dans trois cas. LAUBRY a fait 2 injections de 0 gr. 30 à huit jours d'intervalle ; GOUBEAU a fait 4 injections de 0 gr. 45, 0 gr. 60, 0 gr. 75 et 0 gr. 85 (2 gr. 65 en tout) à des intervalles de quatre, six et sept jours successivement ; G. LÉVY a fait 4 injections de 0 gr. 45, 0 gr. 60, 0 gr. 60 et 0 gr. 90 à des intervalles de une semaine, une semaine et dix jours successivement.

Il nous faut enfin indiquer à combien de cas a été appliqué le traitement combiné, c'est-à-dire arsenical et mercuriel en même temps.

Il n'a été appliqué qu'une seule fois, chez le malade du Dr St. à D., qui a reçu, entre ses 2 injections de 6o6, 10 piqûres de calomel en même temps qu'il faisait des frictions.

Symptômes. — Les *phénomènes réactionnels*, qui suivent l'injection de salvarsan, manquent dans un certain nombre de cas (7). Lorsqu'ils existent, ils sont en général insignifiants. Ainsi JÖRGENSEN note seulement de la pâleur de la face ; GOUBEAU n'a vu survenir que deux vomissements le lendemain de l'injection. Dans 7 cas ils sont beaucoup plus violents et coïncident alors avec le début de la maladie. Mais, assez fréquemment, les accidents n'éclatent pas tout de suite après l'injection. Une des particularités les plus intéressantes de l'intoxication par le 6o6 est l'existence d'une *période latente* entre le moment de l'injection et celui où les symptômes graves vont commencer à se manifester. Sa longueur est assez variable ; elle va de quelques heures à quelques jours. Ainsi, dans le cas de M. DE BEURMANN les accidents éclatent dans l'après-midi, l'injection ayant été faite le matin. Dans le cas de M. QUEYRAT, cinq heures s'écoulent sans qu'aucun malaise ne survienne. La période latente est de vingt-quatre heures dans le cas de LAUBRY ; de deux jours dans ceux de JÖRGENSEN et de VAUBOURDOLLE. Hâtons-nous de dire que le tableau de la maladie a été atypique chez ces deux malades. Il est curieux de noter que, dans la forme gastro-intestinale de l'intoxication par le 6o6, la

période latente est assez rarement observée, tandis qu'elle existe presque toujours dans la forme nerveuse. Elle paraît avoir duré quatre jours dans le cas de M. GAUCHER. Dans des cas rares dix jours (GOU-
BEAU) et même quinze jours (D^r A. de K.) ont pu s'écouler avant que l'intoxication ne se soit manifestée par une éruption. En général, la période latente n'est troublée par aucun malaise, aucun signe de maladie. Cependant, on peut observer quelques légers troubles, comme par exemple, un ou deux vomissements le lendemain de l'injection (GOU-
BEAU).

Début. — Le début de la maladie est marqué surtout par des symptômes digestifs. Il est habituellement brusque. Peu de temps après l'injection ou dans les quelques heures qui suivent, le malade est pris de nausées; bientôt surviennent des vomissements pénibles, de la diarrhée. Quelquefois il a de la sécheresse de la gorge et des douleurs épigastriques. A cela s'ajoutent souvent de la céphalée plus ou moins violente, des vertiges, des frissons, des sueurs et une élévation rapide de la température qui peut aller de 38° à 40°. Les frissons précèdent quelquefois les autres symptômes. Dans le cas de LÉVY, le premier phénomène constaté fut un érythème scarlatiniforme, survenu trente-six heures après la dernière injection de néo-salvarsan.

LUQUE-MORATA et DE BEURMANN donnent des détails sur les caractères des vomissements. Ils étaient verdâtres, accompagnés d'efforts pénibles, quelques-

uns mêlés de sang. Ils ne s'observent pas seulement dans la période de début ; ils persistent le lendemain et le surlendemain. Après avoir cessé pendant quelques temps ils peuvent réapparaître, comme cela a été vu par HIRSCH. Leur intensité et leur fréquence sont souvent grandes, d'où résulte une intolérance gastrique absolue.

La sécheresse de la gorge, symptôme habituel de l'empoisonnement par l'arsenic a été notée dans deux cas : ceux de HIRSCH et de GOUBEAU. LÉVY et LUQUE-MORATA mentionnent aussi la sécheresse de la langue chez leurs malades.

Les douleurs épigastriques ont été observées deux fois, par DE BEURMANN et HIRSCH. Dans le cas de DE BEURMANN elles ont persisté presque pendant toute la durée de la maladie.

La diarrhée est également un symptôme de début ; nous la trouvons notée quatre fois. Elle peut être plus ou moins abondante.

La céphalée est violente ; elle est précoce, se manifestant même avant tous symptômes digestifs. Elle peut persister pendant toute la durée de la maladie.

A ce moment l'état du malade est déjà inquiétant. Affaibli par les nausées et les efforts de vomissement, il est couché dans son lit dans un état de prostration marquée, baigné de sueurs profuses, les lèvres cyanosées. Son pouls est petit, fréquent, entre 110 et 130, quelquefois imperceptible ou arythmique. Sa température est élevée ; dans les premières heures elle a pu atteindre 40°. Mais quelquefois,

lorsque la maladie évolue moins vite, elle reste normale les premiers jours et ne s'élève que progressivement à mesure qu'on s'approche de la fin. Dans un cas, le malade était hypothermique (LUQUE-MORATA).

Un léger ictère avec augmentation de volume du foie a été noté dès le premier jour chez le malade de HIRSCH. LÉVY a trouvé le foie douloureux à la pression.

Un peu plus tard, vers le deuxième ou troisième jour, d'autres troubles apparaissent. Ce sont d'abord des troubles du côté de l'appareil urinaire. La présence d'un peu d'albumine a été notée dans le cas de HIRSCH dès le premier jour. Le malade de JØRGENSEN avait aussi de l'albumine dans ses urines en même temps que du sucre; l'examen microscopique avait révélé l'existence de cylindres hyalins.

L'anurie complète n'est pas rare; elle a été observée trois fois sur 17 cas. La néphrite aiguë, plus tardive, avec œdème de la partie supérieure du corps, a été une des particularités du cas d'IVERSEN.

Ensuite surviennent des symptômes nerveux qui annoncent une fin prochaine. Ces symptômes n'ont pas ici la prépondérance qu'ils vont acquérir dans la forme nerveuse. En général, ils sont tardifs et caractérisés par une stupeur qui conduit progressivement au coma. Le coma peut être précédé d'une agitation plus ou moins intense (LUQUE-MORATA) ou de délire. Des secousses spontanées dans les membres se voient quelquefois comme dans les cas de HOFF-

MANN et de HIRSCH. Dans ce dernier, un tremblement généralisé, surtout marqué aux jambes, n'a été que le prélude de crises épileptiformes, qui se sont répétées trois ou quatre fois. Une crise convulsive a également été observée chez le malade de DE BEURMANN. Elle avait tous les caractères d'une attaque épileptique avec cri, convulsions toniques puis cloniques, morsure de la langue, écume à la bouche mais sans émission d'urines ou de matières.

L'incontinence des sphincters, si fréquente dans la forme nerveuse, n'a été observée ici qu'une fois, par HOFFMANN. D'ailleurs les observations, où ces phénomènes nerveux sont notés, constituent des intermédiaires naturels entre les deux formes que nous décrivons.

Les phénomènes de paralysie et de parésie ont été observés chez deux malades qui étaient déjà atteints d'affections nerveuses d'origine syphilitique (paralysie générale et myélite gommeuse). Le malade de HOFFMANN avait le lendemain même de son injection, une parésie nette du facial inférieur du côté gauche et une paralysie du bras gauche avec céphalée violente. D'ailleurs ces troubles nerveux avaient été précoces, puisque la mort est survenue le neuvième jour seulement. Le malade MOORE a eu une parésie bilatérale des membres inférieurs avec ptosis de la paupière supérieure.

Il nous faut indiquer maintenant une particularité intéressante et qui n'est pas sans importance. Il s'agit de cette curieuse amélioration passagère du

deuxième ou troisième jour que nous avons déjà signalée. Elle a été nettement constatée dans trois cas. Dans le cas de HOFFMANN le deuxième jour le coma s'était dissipé, mais le lendemain il revint de nouveau, l'état du malade s'aggrava et il mourut après neuf jours de maladie. Dans le cas de HIRSCH, les troubles gastro-intestinaux dont souffrait le malade s'étaient amendés le troisième jour. Même amélioration chez le malade de MOORE.

La *mort* arrive dans le coma. La respiration devient stertoreuse ; la cyanose apparaît ou s'accroît ; le pouls s'accélère, devient filiforme, le cœur faiblit en même temps que la température s'élève rapidement à 40° et le malade meurt. Tous les cas ne se terminent pas avec ces phénomènes. On a vu un malade mourir dans l'hypothermie ; chez un autre l'intelligence est restée intacte jusqu'au dernier moment.

Dans la *forme habituelle* que les accidents revêtent, la mort arrive le plus souvent deux jours, deux jours et demi ou trois jours après le début. C'est ce qui a été observé dans neuf cas. Dans un dixième (HOFFMANN), la maladie a duré neuf jours ; c'est la seule exception.

Nous indiquerons brièvement l'évolution des autres cas.

a) *Cas à mort rapide.* — La mort est survenue en cinq minutes dans le cas de M. QUEYRAT. Après une période latente ayant duré cinq heures, pendant laquelle le malade se sent très bien, il se plaint subi-

tement de malaises, pousse des gémissements et meurt malgré tout ce que l'on fait.

Dans le cas qui a été observé à Mayence (obs. 47) le malade est mort trois heures et demi après l'injection après avoir eu de la fièvre, des vomissements et une selle diarrhéique.

b) *Forme avec exanthème.* — Les cas où des éruptions de formes diverses ont été notées sont au nombre de quatre : ceux de LÉVY, GOUBEAU, A... à K., et IVERSEN. Ils se rapprochent par un certain nombre de caractères communs : d'abord le début des accidents, marqué par l'éruption, a été tardif. Ainsi cette éruption est apparue dix jours et quinze jours après l'injection dans les cas de GOUBEAU et du Dr A... à K., quatre jours dans le cas d'IVERSEN et trente-six heures seulement dans celui de LÉVY.

Même lorsque l'exanthème est précoce, la maladie suit une marche lente et la mort arrive beaucoup plus tardivement que dans les autres formes. Ainsi, le malade de LÉVY qui fait son éruption trente-six heures après sa dernière injection de néo-salvarsan, meurt neuf jours après le début. La maladie a une durée de dix-sept jours dans le cas de GOUBEAU, de six jours dans le cas du Dr A... à K., et de quatre jours dans le cas d'IVERSEN.

L'éruption a des caractères particuliers. Une fois c'est un érythème scarlatiniforme qui desquame abondamment au bout de cinq jours. Dans un second cas, c'est une éruption urticarienne qui se transforme ultérieurement en une éruption scarlatiniforme des-

quamative. Dans le troisième cas elle est d'abord scarlatiniforme et devient hémorragique plus tard. Enfin, dans le dernier, c'est « un pemphigus hémorragique douloureux localisé à la face postérieure des coudes, aux genoux, sur les jambes et aux pieds ». La relation de cause à effet entre le 606 et les éruptions hémorragiques est rendue probable par une observation de HANS WILLIGE (obs. 119) dans laquelle une éruption foncée et hémorragique apparaît d'abord autour du point d'injection pour gagner ensuite le tronc et les cuisses.

Les principaux symptômes observés à part l'éruption ont été : la fièvre oscillant entre 38 et 40 degrés, le mauvais état général avec faiblesse, la sécheresse de la langue et de la gorge, le pouls petit, rapide et irrégulier, l'augmentation de volume du foie, la douleur à la pression de la région hépatique.

c) *Forme polynévritique.* — L'observation de VAUBOURDOLLE doit probablement être interprétée comme une polynévrite arsenicale. Deux jours après une injection apparaissent des douleurs généralisées dans les quatre membres avec céphalées persistantes jusqu'à la mort qui arrive dix jours après. C'est le seul cas mortel publié, mais plusieurs autres cas non mortels ont été signalés. Récemment encore ABADIE, PETGÈS et DESQUEYROUX « ont vu survenir chez un jeune homme de vingt-neuf ans, atteint de syphilis secondaire, le lendemain d'une injection de 0 gr. 60 de salvarsan, une *polynévrite* sensitivo-

motrice avec paralysies des quatre membres et troubles psychiques » (BURNIER).

Anatomie pathologique. — L'autopsie n'a pu être pratiquée dans 9 cas; dans un dixième on dit tout simplement qu'elle n'a pas éclairci les causes de la mort subite. Dans les autres cas qui restent nous avons des renseignements plus ou moins complets.

Avant d'entrer dans l'étude des lésions de chaque organe il nous faut insister sur la congestion intense et générale de tous les viscères, qui domine l'anatomie pathologique de l'intoxication par le 606. Cette congestion peut être plus ou moins marquée dans tel ou tel organe suivant les cas, ce qui donne sa physionomie spéciale à chacun d'eux.

Reins. — Les lésions rénales sont constantes. A l'œil nu elles consistent en une congestion intense. Les reins sont augmentés de volume, couleur lie de vin. Dans un cas QUEYRAT a trouvé des hémorragies nombreuses à l'intérieur de l'organe et une affusion sanguine ayant les dimensions d'une pièce de 2 fr. à sa surface.

L'examen microscopique révèle des lésions épithéliales graves, ayant tous les caractères des néphrites toxiques. DE BEURMANN dans son observation insiste sur l'existence d'une « néphrite suraiguë avec dégénérescence épithéliale et éclatement tubulaire ». D'autres auteurs mentionnent également la dégénérescence parenchymateuse intense qu'ils ont rencontrée.

Dans deux cas on a noté une dégénérescence graisseuse des reins. L'un de ces deux est le cas de JÖRGENSEN dans lequel la mort est arrivée neuf jours après l'injection de 6o6.

Foie. — Les lésions hépatiques ont été notées dans 5 cas. Le plus souvent c'est de la dégénérescence graisseuse qu'on observe, soit en noyaux soit plus ou moins diffuse, ce qui est conforme à l'hypothèse de l'intoxication arsenicale. HOFFMANN a trouvé chez son malade une atrophie brune du foie et du cœur.

Cœur. — C'est encore la dégénérescence graisseuse qui prédomine ici. Mais il ne faut pas oublier que le cœur prend part aussi à la congestion intense qui est la règle ; et le Dr St. de D. a pu signaler des hémorragies sous péricardiques. Ces hémorragies sont beaucoup plus importantes dans la forme nerveuse.

Les *poumons*, la *rate* ne font pas exception à cette congestion générale de tous les organes, et l'œdème pulmonaire a pu dans un cas se combiner à l'hyperhémie. Mais ces lésions sont loin d'être constantes. Ainsi M. DE BEURMANN a pu trouver les poumons souples et sains dans le cas qu'il a publié.

L'*estomac* et l'*intestin grêle* étaient le siège d'une légère congestion dans le cas de HOFFMANN. Le Dr St... de D. a constaté la présence d'hémorragies dans les muqueuses gastrique et duodénale.

Il nous reste à examiner l'état du *cerveau* et des *méninges*. Les lésions de ces organes sont rares dans

cette forme gastro intestinale de l'intoxication par le 606. Les cas dans lesquels on les trouve représentent par leur tableau clinique et les résultats nécropsiques des termes de transition entre la forme ordinaire et la forme nerveuse de l'intoxication. Ces cas sont les suivants.

Le Dr St... de D. a trouvé une hyperhémie du cerveau et des méninges avec aspect très légèrement terni de ces dernières. Dans le cas de HOFFMANN il y avait un foyer récent de ramollissement dans la capsule interne droite. M. DE BEURMANN dit : « Le cerveau et les méninges paraissent normaux macroscopiquement ». Mais il faut savoir que l'examen à l'œil nu ne suffit pas. En effet, nous avons vu des cas dans lesquels les centres nerveux, d'aspect normal à l'examen macroscopique, présentaient des lésions hémorragiques à l'examen microscopique.

Une dégénérescence graisseuse de quelques faisceaux du pneumogastrique et du plexus brachial, sans atteinte des centres nerveux, constituait la seule lésion nerveuse en dehors de la méningo-encéphalite chronique diffuse dans le cas de JÖRGENSEN.

Nous n'insisterons pas sur des constatations anatomiques indépendantes du 606, qui sont celles des maladies dont souffraient les malades avant d'avoir reçu du salvarsan.

B. — Forme nerveuse de l'intoxication sur le 606

La forme nerveuse de l'intoxication par le 606 a été décrite dans la plupart des travaux sous le nom d'encéphalite hémorragique aiguë. Mais les lésions de l'encéphalite hémorragique n'ont pas été constatées dans un certain nombre de cas qui, par leur tableau clinique rentrent dans la forme nerveuse de l'intoxication. D'autre part, les observations réunies sous le nom d'encéphalite ne constituent pas un groupe indépendant ; elles ont des relations incontestables avec celles qui viennent d'être étudiées dans l'article précédent. C'est pour indiquer les liens qui rattachent ces cas à la forme gastro-intestinale que nous les réunirons sous le titre de forme nerveuse de l'intoxication par le 606.

Les cas qui appartiennent à cette forme sont au nombre de 39 :

1. Cas de Caraven (obs. 1)
2. — Trembur (obs. 2)
3. — Assmann (obs. 4)
4. — Werther (obs. 5)
5. — Spiethoff (obs. 6)
6. — Campbell Mc Donnell (obs. 7)
7. — Fischer (obs. 11)
8. — Hammer (obs. 12)
9. — Balzer et Condat (obs. 13)
10. — Le Duigou (obs. 14)
11. — Busse et Merian (obs. 15)
12. — Troisfontaines (obs. 16)

13. — Wechselmann (obs. 17)
14. — Gennerich (obs. 18)
15. — Ravaut (obs. 22)
16. — Müller (obs. 23)
17. — Klieneberger (obs. 24)
18. — Kannengiesser (obs. 26)
19. Cas survenu à Tula (obs. 43)
20. Cas de Pinkus (obs. 46)
21. — Rouget (obs. 49)
22. — P... de B. (obs. 50)
23. — Gaucher (obs. 51)
24. — Almkvist (obs. 54)
25. — Hallopeau (obs. 55)
26. — Bernardot (obs. 56)
27. — Darier (obs. 57)
28. — De Favente (obs. 70)
29. — Dr M. de C... (obs. 89)
30. — Oltramare (obs. 90)
31. — Von Marschalko-Veszprémy (obs. 91)
32. — Yahoub (obs. 92)
33. — Gaucher (obs. 93)
34. — Lesser (obs. 94)
35. — Ravaut et Cain (obs. 95)
36. — Paul Bar (obs. 127)
37. — Tscherno-Schwartz et Halpern (obs. 155)
38. — Troisfontaines (obs. 129)
39. — Balzer (obs. 130)

Nous allons éliminer sans tarder les deux derniers cas de TROISFONTAINES et de BALZER, sur lesquels nous n'avons pas pu recueillir des renseignements suffisamment détaillés. Par contre, nous rappellerons pour mémoire deux cas, que nous avons rangés dans le groupe des « discutables », mais qui présentent de nombreuses analogies avec la forme nerveuse de l'intoxication. L'observation de SOPRANA (obs. 28),

est un vrai type « d'encéphalite hémorragique » par ses symptômes et ses lésions. La seule raison qui nous ait conduit à la séparer des autres est l'existence d'une endartérite des artères cérébrales qui pourrait expliquer la thrombose et l'hémiplégie consécutive. Dans le cas de MILIAN, il est possible qu'une faute technique ait été commise, mais la chose n'est pas absolument certaine. D'ailleurs, il s'agissait d'un malade très taré.

Conditions étiologiques. — *Age, tares antérieures, etc.* — Une des particularités importantes de la forme nerveuse de l'intoxication par le 606, c'est qu'elle s'observe le plus souvent chez des jeunes gens robustes. Les plus âgés d'entre les malades sont deux hommes de quarante-huit ans. Tous les autres n'ont pas encore dépassé leur quarantième année. Ainsi nous trouvons :

De 18 à 20 ans...	8 cas, dont 5 femmes
De 21 à 25 ans...	11 cas
De 26 à 30 ans...	3 cas
De 31 à 35 ans...	6 cas
De 36 à 40 ans...	4 cas

Il reste encore trois cas dans lesquels l'âge du malade n'est pas mentionné : un officier, dont l'histoire a été rapportée par TREMBUR, une femme enceinte vigoureuse injectée chez M. BAR, un malade

de GENNERICH. Il n'est pas indifférent de constater que plus de la moitié des victimes n'avaient pas dépassé vingt-cinq ans.

Il est non moins impressionnant d'apprendre que presque tous étaient exempts de toute tare pathologique. Beaucoup d'auteurs insistent particulièrement sur la forte constitution, la vigueur, la bonne santé habituelle des malades qu'ils ont injectés. Un seul, celui de RAVAUT et CAIN, avait un état général mauvais : il était alcoolique et très affaibli, avec en plus un peu d'albumine dans les urines. Le malade dont l'observation a été rapportée par HALLOPEAU est également alcoolique, mais il est de « constitution robuste, grand, bien développé ». Le malade de GENNERICH a un peu d'albumine dans les urines. Enfin, le Dr M. de C. a entendu un léger souffle aortique chez l'homme à qui il fit deux injections de 606. Ce sont là de légères tares dont on ne peut pas se servir pour affirmer que le 606 a été appliqué dans de mauvaises conditions et pour rapporter la mort à d'autres causes.

Leur jeune âge et leur forte constitution ne sont pas les seules caractéristiques des malades de cette catégorie. La syphilis dont ils étaient atteints n'avait pas produit des désordres graves dans l'organisme ; elle n'avait pas amené des lésions nerveuses ou viscérales qui amoindrirent la résistance organique. Dans plus de la moitié des cas, la date de l'infection ne remonte pas bien loin. Pour rester strictement dans la vérité, nous donnerons les chiffres. Dans six cas, la syphilis

est toute récente : elle ne se manifeste encore que par un chancre induré accompagné d'adénopathie et sans accidents secondaires. Treize cas appartiennent à la période secondaire de la syphilis dont sept concernent des accidents ayant fait suite au chancre : roséole, papules, plaques muqueuses. Dans les autres l'infection est récente ; elle ne remonte pas au delà de quelques mois. Seul le malade de KAN-
NENGISSER est syphilitique depuis un an et demi.

Les sujets qui se trouvent à la fin de la période secondaire ou qui sont déjà arrivés à la période tertiaire de la maladie sont au nombre de dix-sept. La date de l'infection est inconnue dans trois cas ; dans les autres, elle est plus ou moins lointaine. Sept fois, l'infection remonte de deux à six ans ; deux fois, à dix ans ; une fois, à onze ans ; trois fois, à quinze ans et une fois, à vingt ans. Il résulte de ces constatations que, malgré ce qui a été dit, la période de la syphilis n'a pas une influence notable sur la genèse des accidents après l'injection de 606. Ces accidents ne sont pas plus nombreux à la période primaire et secondaire, lorsque l'injection est encore récente, qu'à la période tertiaire. En effet, sur 36 syphilitiques, 19 appartiennent à la période primaire et secondaire et à 17 la période tertiaire. Il n'est même pas nécessaire que le malade soit syphilitique ; l'observation de TSCHERNO-SCHWARTZ et HALPERN en est la preuve.

Quant aux *lésions* et aux *troubles* par lesquels la syphilis se manifestait chez ces tertiaires, ils sont d'ordres divers. Nous rencontrons un cas de syphi-

lide chancriforme, des syphilides psoriasiformes palmaires et plantaires, des syphilides tuberculo-végétantes des membres inférieurs, des ulcérations spécifiques de la jambe, un cas de syphilis cérébrale. Sept malades ne présentent au moment de l'injection aucune manifestation syphilitique. Notons encore deux cas de tabes. Enfin, une femme non-syphilitique, atteinte de typhus exanthématique, est morte également avec des symptômes nerveux d'intoxication.

Parmi les malades morts par le 606, il y avait aussi cinq femmes enceintes. C'étaient des jeunes femmes de dix-huit à vingt-cinq ans, vigoureuses et sans tares. L'âge de la grossesse était de trois mois à six mois et demi.

Passons maintenant aux *injections*.

Le néo-salvarsan a été employé chez 4 malades par BUSSE et MÉRIAN, DARIER, PAUL BAR, GENNERICH. M. BAR injecte 60 centigrammes, puis 80 centigrammes à deux jours d'intervalle. M. DARIER fait trois injections de 60, 75 et 90 centigrammes. GENNERICH fait également trois injections de 50, 90 centigrammes, et 1 gr. 08, avec un intervalle de deux jours entre chacune des injections. Quant à BUSSE et MÉRIAN, ils suivent pour le néo-salvarsan les mêmes règles de traitement que pour le salvarsan, en faisant deux injections de 60 centigrammes (ce qui équivaut à 40 centig. de 606), à huit jours d'intervalle.

Dans les *trente-trois* cas qui restent, c'est le salvarsan qui a été appliqué. Les injections ont toutes été intraveineuses. Cependant chez la malade de KLIE-

NEBERGER, qui a reçu trois injections de 6o6, la première à la dose de 20 centigrammes a été faite dans les muscles fessiers.

Le nombre des injections a été de un, le plus souvent de deux et quelquefois trois. Une seule injection a été faite dans 10 cas, deux dans 21 cas, et trois dans 2 cas.

Lorsqu'on a fait deux injections intra-veineuses chez le même malade, l'intervalle de repos qu'on a laissé entre les deux a été assez variable : sept jours dans 6 cas, huit jours dans 3 cas, cinq jours dans 5 cas, six jours dans 3 cas, trois jours dans 1 cas et dans les 5 autres, treize, quatorze, dix-huit, dix-neuf et quarante jours. Nous devons faire remarquer que, sauf dans le cas d'ASSMANN, lorsque l'intervalle entre deux injections a été inférieur à six jours, les doses employées ont été également inférieures à la dose normale de 0 gr. 01 par kilogramme de matière vivante. Chez le jeune homme dont l'histoire a été rapportée par M. GAUCHER, trois injections de 0 gr. 30 ont été faites en treize jours, ce qui ne paraît pas excessif. KLIENEGER, qui a également fait trois injections de 6o6 chez une jeune femme enceinte, a laissé un intervalle de sept jours entre la première et la deuxième et quarante-neuf jours entre la deuxième et la troisième.

Les doses ont été celles que la plupart des syphiligraphes emploient couramment. Dans les cas où une seule injection a été pratiquée, nous notons une fois 0 gr. 35, deux fois 0 gr. 40, deux fois 0 gr. 50 et cinq fois 0 gr. 60. Lorsque les malades ont reçu

deux injections de 606, les doses injectées ont été de 2×0 gr. 60 dans 5 cas ; 2×0 gr. 50 dans 4 cas ; 2×0 gr. 40 dans 3 cas ; et dans les autres 0 gr. 30 + 0 gr. 50 ; 0 gr. 40 + 0 gr. 60 ; 0 gr. 30 + 0 gr. 40 ; 0 gr. 50 + 0 gr. 60 ; 2×0 gr. 30. La malade de WECHSELMANN n'a reçu que 0 gr. 10 et 0 gr. 20, doses minimales.

Dans le cas de KLIENEGER, sept jours après une injection intra-musculaire de 0 gr. 20, on en a fait une seconde, cette fois intra-veineuse avec la dose vraiment colossale de 1 gr. 20 de 606 et quarante-neuf jours plus tard, une troisième de 0 gr. 60.

WECHSELMANN, dans une étude récente sur la mort par le 606, a conclu : « L'application simultanée du salvarsan et d'un traitement mercuriel intensif est dangereuse. » Il n'est donc pas sans intérêt de rechercher si cette méthode a pu avoir une influence sur la genèse des accidents. Le traitement combiné a été appliqué onze fois sur les 37 cas. Il a été fait le plus souvent par des frictions mercurielles, mais quelquefois aussi par l'huile grise et l'injection de salicylate de mercure. Les 11 cas ont été publiés presque tous vers la fin de l'année 1911 et pendant l'année 1912, c'est-à-dire, à un moment où les médecins ayant vu que le 606 ne stérilisait nullement les syphilitiques, avaient commencé à avoir recours au traitement combiné d'une façon courante. D'autre part, on a continué à publier, comme par le passé, des cas où la mort était survenue à la suite de l'administration du seul salvarsan.

On est donc conduit à penser que la multiplication de ces cas mortels ne doit pas être attribuée aux méfaits du traitement combiné, mais plutôt au fait qu'actuellement on associe le traitement mercuriel au salvarsan bien plus souvent qu'on ne le faisait auparavant.

Symptômes. — Les *phénomènes réactionnels*, survenant peu de temps après l'injection, sont plus rares dans la forme nerveuse que dans la forme gastro-intestinale. Dans 17 cas, aucun trouble n'a été observé après l'injection. Dans un autre cas (celui de Tula), un peu de céphalée a été le seul phénomène anormal. D'autres fois, les malades, après avoir eu une réaction plus ou moins vive lors de la première injection, n'ont ressenti aucun trouble à la seconde. D'autres fois encore, ils ont bien supporté une première injection, mais ont présenté des troubles divers lors de la seconde : malaises, céphalée, élévation de température, angoisse, sécheresse de la gorge, survenant soit quelques minutes (HALLOPEAU), soit quelques heures (ASSMANN), après l'introduction du médicament dans le courant circulatoire.

Enfin, dans 12 cas, soit à la suite d'une seule injection, ou à la suite de chacune des deux injections des phénomènes réactionnels ont été observés, qui ont pris une tournure inquiétante seulement chez les malades de LE DUIGOU, WECHSELMANN et TROISFONTAINE. Le début de la maladie a coïncidé avec ces phénomènes réactionnels dans les deux cas de

DE FAVENTE et de TSCHERNO-SCHWARTZ et HALPERN.

La *période latente*, dont nous avons déjà parlé antérieurement, est presque constante dans la forme nerveuse. Il est même curieux de noter que, chez certains malades très tarés, comme celui de RAVAUT et CAIN (obs. 95), chez lequel on était en droit de s'attendre à des accidents immédiats, la période latente n'en a pas moins existé. Elle ne manquait que dans les deux cas qui viennent d'être indiqués. Sa durée est de deux à trois jours le plus souvent, mais elle peut descendre exceptionnellement à 7, 10 ou 15 heures ou se prolonger jusqu'à quatre jours. Il semble qu'elle ait été de six jours dans un cas de M. GAUCHER (obs. 51).

Pendant cette période le sujet se trouve dans un état de santé parfaite, mais il arrive aussi dans un certain nombre de cas (9), qu'il soit averti par des prodromes vagues de l'explosion prochaine des accidents graves. Le plus souvent c'est un peu de céphalée, quelques malaises vagues, de légers frissons ou encore quelques nausées et des vomissements. RAVAUT a noté de l'agitation avec congestion de la face le lendemain de l'injection. On peut voir aussi une élévation de la température jusqu'à 38°, 38°2.

Les accidents ne se déclarent pas toujours de la même manière. A ce point de vue on peut décrire un peu schématiquement trois formes de début : un début subit, un début progressif et un début insidieux.

Un malade a reçu une ou deux injections de 606.

Le plus souvent il les a très bien supportées ou bien n'a eu que de légers phénomènes réactionnels : une ou deux selles diarrhéiques, un petit vomissement. Le lendemain il se trouve dans un parfait état de santé, vaque à ses occupations, cause avec son entourage. Puis, brusquement, sans qu'il ait été averti par aucun trouble, il est pris d'une grave crise épileptiforme avec convulsions toniques et cloniques à la face aux bras et aux jambes, morsure de la langue, écume sanguinolente à la bouche ; puis il tombe dans un coma profond dont il ne sort généralement pas. Dans un cas publié par PINKUS, le début a été caractérisé non pas par des convulsions, mais par une crise de délire aigu avec cris et mouvements de défense, qui a été suivie de perte de connaissance. En somme, lorsque le début est aussi brusque, ce sont les symptômes nerveux qui ouvrent toujours la scène. Cette forme se voit environ dans un tiers des cas.

Dans les formes à début progressif, ce sont les symptômes gastriques qui prédominent généralement. Après avoir eu de la céphalée, qui dans certains cas peut être très violente, le malade éprouve des malaises, il a des nausées, puis des vomissements en même temps que la température s'élève et des frissons surviennent. Les convulsions apparaissent un peu plus tard, quelques heures ou un jour après le début. Quelquefois les symptômes gastriques peuvent manquer et on voit alors les convulsions épileptiformes faire suite à la céphalée

violente. Une forme un peu spéciale a été observée par M. BALZER et M^{lle} CONDAT : quatre jours après l'injection apparurent du subdélire avec gémissements, dysphagie, carphologie et inégalité pupillaire. Le début avec fièvre, tremblement des extrémités et sueurs profuses a été également noté.

Enfin, dans un certain nombre de cas, la maladie se déclare d'une façon tout à fait insidieuse. Le sujet, après avoir reçu du 606, ressent des malaises vagues dans les jours qui suivent ; il est fatigué, apathique ; il a un peu de céphalée ; sa face est pâle ; puis apparaissent les nausées et les vomissements ou les crises épileptiformes avec perte de connaissance.

Nous avons déjà indiqué les deux cas dans lesquels les accidents avaient éclaté immédiatement après l'injection. Le malade de DE FAVENTE a, aussitôt après, un violent frisson, suivi de fièvre ; dans la nuit survient une crise épileptique. Chez la femme, dont l'observation a été publiée par TSCHERNOSCHWARTZ et HALPERN, les crises convulsives sont encore plus précoces ; elles apparaissent tout de suite après les frissons.

A la période d'état, le tableau de la maladie est très impressionnant. Le malade vient d'avoir une crise épileptiforme ; il est plongé dans un coma profond et ne réagit plus aux excitations extérieures : les piqures d'épingle, les cris, les appels le laissent indifférent. Dans quelques cas une agitation intense fait suite à la crise : il ne veut pas rester au lit, il essaie d'en sortir, et on éprouve les plus grandes diffi-

cultés à le tenir couché. Il porte les mains fréquemment à sa tête, ce qui témoigne de la céphalée violente dont il souffre. Peu à peu il se calme mais continue à rester dans l'inconscience absolue ; il a même parfois de l'incontinence des urines.

A l'examen on le trouve couvert de sueurs abondantes. Il n'a aucune paralysie ; les réflexes rotuliens et achilléens sont conservés ou quelquefois exagérés ; le signe de Babinski est le plus souvent négatif. On peut encore observer à ce stade du délire, de la carphologie, de la raideur des membres, des crises passagères de contracture, de la raideur de la nuque, le signe de Kernig, du trismus.

Les pupilles, dilatées après les crises épileptiformes, sont immobiles ou ont une réaction paresseuse à la lumière. On peut constater aussi du nystagmus horizontal.

La respiration est difficile et bruyante ; quelquefois stertoreuse dès le début. La cyanose de la face et des lèvres n'est pas rare. Le pouls, quelquefois petit et rapide, est le plus souvent fort, régulier, bien frappé, entre 80 et 110. La température oscille entre 37°5 et 38°5 ; rarement elle atteint 40°.

Les différents symptômes présentent un certain nombre de variations suivant les cas. Ainsi, les crises convulsives ne sont pas toujours espacées, et on les a vues se répéter à de courts intervalles chez plus d'un malade. Elles peuvent aussi être remplacées au début par un tremblement généralisé des membres. Exceptionnellement on a vu la maladie

évoluer sans une seule crise épileptiforme ; les contractures remplaçaient les convulsions cloniques.

Le coma n'est pas toujours aussi soudain dans son apparition, et aussi profond dès son début. Il peut être d'abord incomplet et s'accroître plus tard. Ainsi, lorsque FISCHER a vu son malade le matin, il réagissait encore aux appels, il donnait les mains et essayait de répondre aux questions qu'on lui posait. En même temps il était agité. Ce n'est que dans le courant de la journée que le coma s'accroît et devint absolu après une crise d'agitation intense.

D'autres fois, un malade, après être resté pendant quelques heures ou un jour dans un état de perte de connaissance absolue, peut reprendre possession de ses sens au moins partiellement, comme cela a été observé par ALMKVIST. Il y a aussi un certain nombre de cas dans lesquels le coma est tardif : ce n'est que le quatrième jour après l'injection que les crises convulsives apparaissent pour la première fois chez le malade de ROUGET et entraînent à leur suite un coma permanent.

En dehors de ces phénomènes nerveux, d'autres symptômes attirent également l'attention.

Les vomissements ne sont pas très rares. Ils ne constituent pas seulement un symptôme de début ; ils peuvent persister dans les jours qui suivent et imprimer un caractère particulier au tableau clinique. Ils peuvent aussi réapparaître vers la fin de la maladie après une interruption plus ou moins

longue. Dans deux cas (LE DUIGOU et ROUGET), ils étaient noirâtres.

L'examen des urines révèle assez souvent la présence d'albumine dont la quantité est variable. Dans le cas de BUSSE et MÉRIAN, l'urine se prenait en masse lorsqu'on ajoutait du réactif. La présence de nombreux cylindres hyalins et granuleux, de leucocytes et d'hématies a été également notée. La quantité des urines a pu tomber jusqu'à 500 grammes par vingt-quatre heures.

La ponction lombaire a été pratiquée chez 8 malades. En général, il n'y a pas d'hypertension. Le liquide céphalo-rachidien est limpide, mais dans un cas il s'est montré trouble et ombré. ASSMANN, ayant fait une ponction lombaire peu après la mort, a trouvé un liquide jaunâtre, trouble, formant un épais caillot après quelques minutes de repos. La lymphocytose constatée dans un certain nombre de cas s'explique par des réactions méningées d'origine syphilitique. Mais la modification la plus intéressante du liquide céphalo-rachidien, et en même temps la plus constante, puisqu'on l'a notée sept fois sur huit, est la présence d'albumine. Dans deux cas, où on l'a dosée, on a trouvé 2 gr. 30 et 2 gr. 20 par litre.

A mesure qu'on s'approche de la fin, les symptômes morbides s'aggravent. Le coma est toujours aussi profond que la veille ; dans les cas où il n'existait pas dès le début, il est venu s'ajouter aux autres troubles. Les crises convulsives se répètent avec

une intensité souvent croissante. Leur fréquence peut devenir très grande: ROUGET en a compté 10 en quatre heures. On observe de la raideur de la nuque et des membres, de la carphologie, du nystagmus continu, du trismus, et dans quelques cas, des phénomènes parétiques. On a vu de la parésie faciale, de la parésie d'un bras, de la paralysie du moteur oculaire externe. Le signe de Kernig peut exister exceptionnellement. Des crises d'agitation viennent interrompre par moments la somnolence du malade. Ceux qui, jusqu'à ce moment, n'avaient pas encore eu des troubles sphinctériens, commencent à perdre leurs urines et leurs matières. Le pouls, resté bon pendant longtemps, faiblit, devient filiforme, rapide et irrégulier.

La respiration est stertoreuse ; un peu plus tard elle prendra le type de Cheyne-Stokes. Le malade se cyanose ; sa face, ses lèvres, ses ongles deviennent violacés, et des sueurs profuses se reproduisent.

La température s'élève rapidement jusqu'à 40, 41, et même 42 degrés, et la mort arrive dans le coma. Quelquefois c'est au milieu d'une crise épileptiforme que le malade meurt, ou bien il est emporté avec des signes d'œdème du poumon.

La *durée* de la maladie est habituellement de deux ou trois jours. Assez souvent elle évolue beaucoup plus vite et se termine par la mort au bout de vingt-quatre, dix-neuf, quatorze, treize et même dix heures. La malade de TSCHERNO-SCHWARTZ et HALPERN est

morte deux heures trois quarts après une seule injection intra-veineuse de 0 gr. 35 de salvarsan.

Anatomie pathologique. — Les résultats de l'examen anatomique manquent dans 8 cas. Dans les autres les lésions constatées ont été assez concordantes pour qu'on puisse les réunir en un tableau général qui constitue de substratum anatomique des symptômes observés. Pour plus de clarté nous diviserons en deux groupes les 29 observations dans lesquelles l'autopsie a pu être faite. Dans un premier groupe nous réunirons tous les cas « d'encéphalite hémorragique » avec ou sans lésions rénales, hépatiques, etc. Dans un deuxième groupe nous rangerons les cas dans lesquels l'autopsie a montré des lésions diverses.

1° *Encéphalite hémorragique.* — Comme dans la forme gastro-intestinale de l'intoxication par le 606, ce qui domine l'anatomie pathologique, c'est encore la congestion intense et généralisée de tous les organes. Mais cette congestion atteint son maximum dans les centres nerveux supérieurs et donne naissance à des lésions dont l'ensemble a été assimilé à l'encéphalite hémorragique.

La *dure-mère* est le plus souvent normale ; mais elle peut aussi prendre part à la congestion et même présenter des hémorragies (WECHSELMANN).

Dans un cas WERTHER a pu trouver une hémorragie ayant les dimensions d'une pièce de 5 francs.

La *pie-mère* est le siège de lésions beaucoup plus

intéressantes. Elle a quelquefois un aspect dépoli. On y trouve dans les cas typiques, à part une vascularisation intense, un grand nombre d'hémorragies disséminées, dont les dimensions varient de celles d'un grain de mil à une pièce de 50 centimes. Ces hémorragies peuvent être plus marquées à la base ou à la convexité du cerveau suivant les cas.

Les *lésions cérébrales* sont du même ordre. La consistance du cerveau est habituellement normale, mais certains auteurs ont eu l'occasion de noter un ramollissement général avec un œdème plus ou moins prononcé. Ce ramollissement atteignait un très haut degré dans le cas d'ASSMANN. En faisant des coupes, on s'aperçoit que ce sont encore la congestion et les hémorragies qui constituent les lésions principales. La surface de coupe présente un piqueté hémorragique rouge foncé, occupant aussi bien la substance blanche que la substance grise. Quelquefois cette dernière paraît normale à l'œil nu et ce n'est qu'à l'examen microscopique qu'on trouve les petits foyers hémorragiques. La distribution des lésions n'est pas uniforme partout ; c'est surtout dans les noyaux de la base, la couche optique et le noyau lenticulaire en particulier qu'elles atteignent leur plus haut degré. Dans quelques cas, toutes ces masses grises étaient littéralement criblées de petites hémorragies. En certains endroits, les points hémorragiques formaient des gros foyers par leur confluence. ROUGET a pu voir deux petits foyers hémorragiques de formation récente, siégeant au niveau du plafond

du ventricule latéral. Dans un certain nombre de cas, à côté des lésions hémorragiques, on a trouvé des foyers de ramollissement, de dimensions variables, microscopiques et macroscopiques. Les thromboses coexistantes expliquaient la formation de ces foyers.

Ces altérations pathologiques ne sont pas toujours limitées aux hémisphères cérébraux. La *protubérance* et même la moelle y participent également. Dans le cas d'ALMKVIST, les lésions hémorragiques de la protubérance étaient tellement prononcées que par leur confluence elles arrivaient à recouvrir presque toute la surface de section.

La *moelle* est touchée dans les cas où les lésions sont particulièrement étendues. Elle renferme çà et là, mais surtout dans sa partie supérieure et superficielle, de petits foyers d'hémorragies punctiformes. BUSSE et MERIAN ont vu des hémorragies dans la substance grise de la moelle, et WECHSELMANN en a trouvé au point d'émergence des racines nerveuses.

Le *cervelet* était normal dans le cas d'ALMKVIST, mais dans celui de KANNENGIESSER, il renfermait des points hémorragiques assez nombreux.

L'examen microscopique a été pratiqué dans un grand nombre de cas. Pour l'étude détaillée des lésions, nous renvoyons aux observations d'ALMKVIST, KANNENGIESSER et FISCHER. Nous nous contenterons ici d'attirer l'attention sur la fréquence des foyers de ramollissement sans hémorragie, et la présence de thromboses hyalines dans les petits vais-

seaux reproduisant sur une petite échelle les gros foyers de nécrobiose observés dans quelques cas.

Le *cœur* présente également des lésions hémorragiques. Dans le cas de BUSSE et MERIAN, dans lequel les altérations atteignaient une intensité peu communé, on a constaté la présence de nombreuses extravasations sanguines. A l'œil nu, le myocarde est mou et brunâtre. A l'examen microscopique, il est le siège de lésions de dégénérescence avec une grande destruction des noyaux. La dégénérescence graisseuse n'est pas rare.

Le *foie*, dans quelques cas, présentait aussi des lésions de dégénérescence graisseuse, surtout à la périphérie des lobules. Il était très congestionné dans le cas de TSCHERNO-SCHWARTZ et HALPERN.

Les *lésions spléniques* se résument aussi en une congestion qui n'est pas constante.

Les *poumons* sont congestionnés, parfois d'une façon très intense ; ils peuvent renfermer de petites hémorragies. Dans quelques cas, on trouve des lésions d'œdème pulmonaire, dont les signes avaient déjà été constatés pendant la période agonique.

Les lésions du *tube digestif* occupent, comme dans la forme gastro-intestinale de l'intoxication, une place importante. La congestion intense constitue encore le fond commun de toutes les altérations. Celles-ci sont représentées par un piqueté hémorragique de l'estomac et de l'intestin grêle, avec des ecchymoses pouvant atteindre les dimensions d'une pièce de 2 francs. Dans le cas de WECH-

SELMANN, la muqueuse du gros intestin était parsemée d'hémorragies, surtout nombreuses sur les valvules. FISCHER a également noté des ecchymoses rectales.

Les *lésions rénales* ne se retrouvent pas dans tous les cas ; mais lorsqu'elles existent, elles sont d'une intensité très grande. Comme tous les autres viscères de l'économie, les reins sont très souvent congestionnés dans l'intoxication par le 606. Les hémorragies sous-capsulaires ne représentent qu'un degré plus élevé de la congestion. A part ces lésions, on peut trouver les reins gros, de couleur gris rougeâtre ou gris jaunâtre, tuméfiés et mous. A l'examen microscopique, on constate une néphrite parenchymateuse intense, avec une dégénérescence très prononcée des tubes contournés. L'intensité même de ces altérations ne laisse aucun doute sur leur origine toxique.

Dans un cas, on a pu trouver quelques ecchymoses même dans la muqueuse vésicale, dans la région du trigone.

2° *Lésions diverses.* — Dans 7 observations les lésions cérébrales manquaient ou étaient peu importantes. On a trouvé de la dégénérescence parenchymateuse intense du rein avec hyperhémie, de la congestion des autres organes comme les capsules surrénales, le corps thyroïde, etc., de l'œdème aigu du poumon avec congestion.

SPIETHOFF, dans un cas, n'a pu trouver autre chose que de l'œdème de la moelle, surtout marqué à sa par-

tie supérieure. Malgré l'absence d'altérations nettes du système nerveux, il est certain que ces malades ont succombé à la suite d'injections de salvarsan avec des symptômes identiques à ceux observés dans les autres cas. Il n'est pas du tout difficile de les rapprocher des observations typiques. Il suffit pour cela de classer les cas de mort par le 606 en trois catégories, en se basant sur l'intensité croissante des lésions. En effet, un trouble fonctionnel est le premier stade de toute altération anatomo-pathologique. Dans le cas particulier de l'intoxication par le 606, lorsque le trouble fonctionnel n'est pas poussé trop loin, il ne provoque pas d'altération matérielle. Il n'est donc pas étonnant qu'à l'autopsie on ne retrouve pas de lésions typiques. Lorsque le processus pathogénique a suscité des troubles fonctionnels plus importants, nous arrivons à un second stade dans lequel les altérations du système nerveux se résument en une congestion intense. Enfin, le troisième stade, représenté par les nombreuses hémorragies punctiformes, ne doit être interprété que comme la conséquence d'une congestion poussée plus loin encore. L'absence de lésions cérébrales, la congestion simple du cerveau et la congestion avec hémorragies ne sont donc que les trois degrés d'un même processus pathogénique.

A côté des altérations anatomiques provoquées par le 606, on a constaté à l'autopsie des différents cas un grand nombre d'autres lésions dont l'origine était antérieure à l'administration du médicament,

ou bien indépendante de lui. Ces lésions n'ont d'importance que parce qu'elles ont pu affaiblir les moyens de défense de l'organisme et prédisposer les sujets dans une certaine mesure à l'éclosion d'accidents graves après l'injection de 606. Elles sont d'ordres divers : cirrhose hépatique commençante, gommes diffuses dans tout le foie ; foie sclérogommeux, sclérose conjunctivo-vasculaire du rein, endocardite, endartérite chronique, bronchite chronique purulente, emphysème pulmonaire, méningite syphilitique, lésions de syphilis cérébro-spinale et de tabes, etc. Celle à laquelle on a fait jouer un rôle important dans la genèse des accidents mortels est la *leptoméningite chronique*. Nous l'avons pu trouver dans six cas. L'importance qu'on lui a attribuée paraît tout à fait injustifiée. Il s'agit d'un très léger épaissement de la pie-mère avec quelques adhérences, épaissement dû à une infiltration par des cellules embryonnaires. On a supposé qu'à la suite des injections de 606, ces lésions pourraient se tuméfier (réaction de Herxheimer) et donner ainsi naissance à tous les phénomènes nerveux constatés pendant la vie. Nous discuterons plus loin cette hypothèse.

Pathogénie

Les tentatives faites pour expliquer ces cas de mort à la suite des injections de 606 ont été nombreuses, et les discussions souvent passionnées. Il en est résulté un grand nombre d'hypothèses de

valeur très inégale. N'ayant pas la prétention de résumer tous les travaux sur la question, nous nous contenterons d'exposer en quelques mots les trois grandes théories qui ont été émises : 1° La mort par réaction de Herxheimer ; 2° La mort par les impuretés de l'eau distillée ; 3° La mort par intoxication arsenicale.

Nous ne parlons pas ici des fautes de technique possibles ; nous traiterons cette question ultérieurement. Nous ne voulons nous occuper que des cas où la mort est survenue d'une façon inattendue chez des sujets jeunes, sans aucune tare pathologique, injectés avec tous les soins habituels par des opérateurs expérimentés. Ce sont ces cas que les trois théories énoncées voudraient expliquer.

1° Mort par réaction de Herxheimer. — La réaction de Herxheimer est une réaction locale, caractérisée par la tuméfaction des lésions syphilitiques à la suite des injections de 606, et beaucoup plus rarement de sels mercuriels. Voici comment elle est décrite par M. BALZER : « Douze ou vingt-quatre heures après l'injection de salvarsan les éruptions cutanées ou muqueuses deviennent plus turgescents ; elles s'entourent d'une aréole rouge, puis ne tardent pas à rétrocéder. Il semble que des mouvements congestifs analogues puissent se produire aussi du côté des viscères, des os, des articulations, des nerfs, etc. » Une irritation de lésions syphilitiques intra-crâniennes provoquée par une injection

de 606, amènerait une tuméfaction de ces lésions, d'où hypertension intra-crânienne et production de troubles nerveux graves: crises épileptiformes, coma, respiration de Cheyne-Stokes, etc., etc. Cette hypothèse est très discutable. En effet, elle soulève de graves objections que nous avons déjà esquissées en faisant la critique de chacune des observations.

1° Elle suppose la présence de lésions syphilitiques intra-crâniennes en activité. On ne peut pas parler de réaction de Herxheimer là où il n'y a pas de syphilis cérébrale. Or nous ne trouvons une leptoméningite chronique que six fois sur 37 cas et des lésions de méningite syphilitique deux fois seulement. Dans la grande majorité des autopsies aucune lésion syphilitique méningo-encéphalique n'a été constatée. De plus, dans un certain nombre d'observations, il s'agit de jeunes gens dans la période primaire, n'ayant qu'un chancre et cela depuis peu de temps. Ils ne pouvaient donc pas avoir des réactions syphilitiques méningées. La malade de TSCHERNO-SCHWARTZ et HALPERN n'avait sûrement pas de syphilis méningée; elle était atteinte de typhus exanthématique.

2° La réaction de Herxheimer est précoce. Elle se manifeste douze ou vingt-quatre heures après l'injection et rétrocede rapidement. Dans le cas de FISCHER une réaction de Herxheimer typique s'était produite le lendemain même de l'injection. Dans la mort par le 606, surtout lorsqu'il s'agit de la forme nerveuse, il y a une période latente d'une durée de deux,

trois, et même assez souvent de quatre jours, pendant laquelle aucun trouble ne s'observe. On comprendrait mal une réaction de Herxheimer ne se manifestant que quatre jours après l'injection, c'est-à-dire, à un moment où les lésions syphilitiques sont déjà depuis longtemps sous l'influence du 606. Dans la forme gastro-intestinale assez souvent les accidents éclatent peu de temps après l'injection. Cela non plus ne peut s'expliquer par une réaction de Herxheimer.

3° Dans un grand nombre de cas, au moment où l'injection de 606 a été faite, les malades étaient porteurs de lésions cutanées et muqueuses : roséole syphilides papuleuses, plaques muqueuses. Il est très probable que si les accidents cérébraux avaient été provoqués par une réaction de Herxheimer, cette même réaction se serait manifestée aussi au niveau des lésions cutanées, sinon toujours *au moins* dans quelques cas. Nous ne trouvons rien de cela dans aucune observation.

4° Les lésions constatées à la suite de la mort par le 606 ne sont pas limitées au cerveau et aux méninges. Tout l'organisme est touché ; il y a une congestion générale de tous les viscères, poumons, rate, reins, capsules surrénales, des hémorragies du tube digestif, de la dégénérescence graisseuse du foie, du myocarde, etc. La plus importante de toutes ces lésions est la dégénérescence parenchymateuse intense des *reins*, qui n'est pas constante, mais qui est assez fréquente. La réaction de Herxheimer ne peut

pas produire une néphrite suraiguë, ni des hémorragies du tube digestif.

Ce sont là des arguments assez puissants, pour qu'on soit autorisé à rejeter cette hypothèse, qui a servi plutôt à faire faire fausse route qu'à éclaircir la pathogénie de la mort.

2° Mort par les impuretés de l'eau distillée.

— L'eau distillée des pharmacies, et d'une façon plus générale, une eau qui a été distillée quelque temps auparavant, peut renfermer une grande quantité de bactéries que la stérilisation tue, mais dont les toxines n'en persistent pas moins. L'injection dans les veines de ces cadavres microbiens avec leurs toxines est loin d'être inoffensive et on a rapporté à cette cause l'origine d'un grand nombre d'accidents à la suite des injections de 606, ainsi que certains cas de mort.

Le seul argument qu'on invoque pour attribuer un cas de mort aux impuretés de l'eau distillée est l'apparition chez d'autres malades injectés le même jour, avec la même solution, la même dose et par le même opérateur, de troubles plus ou moins graves présentant des analogies avec les symptômes qui ont précédé la mort. Il ne faut pas oublier que les coïncidences restent toujours possibles.

Il est certain que les phénomènes réactionnels ont beaucoup diminué depuis qu'on connaît les inconvénients d'une eau distillée impure, et qu'on se sert d'une eau fraîchement distillée et fraîchement stérilisée. Mais il serait certainement exagéré de se

baser sur ces faits pour conclure que les morts après l'injection de 606 sont dues à l'eau distillée. Les objections ne manquent pas.

1° Nous connaissons actuellement assez bien le mode d'action des toxines microbiennes pour savoir qu'elles manifestent leurs effets nuisibles sur l'organisme peu de temps après leur introduction dans le courant circulatoire. Jusqu'à présent, il n'y a qu'une seule exception à cette loi et qui est la toxine tétanique. On ne peut donc pas rapporter à l'action des toxines contenues dans une eau distillée des accidents plus ou moins graves, qui se manifestent un, deux ou trois jours après une injection de salvarsan.

2° Les microbes agissent par leurs toxines. Par conséquent, l'injection de toxines microbiennes doit produire dans l'organisme les mêmes troubles et les mêmes altérations anatomiques que les microbes vivants eux-mêmes, lorsqu'ils provoquent une maladie spontanée. Or, précisément, les lésions constatées à l'autopsie de malades morts à la suite des injections de 606, ne ressemblent pas du tout à des lésions septicémiques. On ne voit pas dans la septicémie cette encéphalite hémorragique qui est habituelle dans la mort par le 606.

3° L'emploi d'une eau fraîchement distillée et fraîchement stérilisée n'empêche pas les accidents mortels de se produire. Il y a déjà longtemps qu'on a signalé les inconvénients d'une eau distillée impure, et il est logique de supposer que les médecins doivent prendre toutes les précautions néces-

saires depuis qu'on a attiré leur attention sur cette source d'accidents. Malgré cela on continue toujours à publier des cas de mort. Bien plus, un certain nombre d'auteurs, entre autres TREMBUR, LESSER, WERTHER, qui en ont publié récemment, insistent particulièrement sur ce fait que dans leurs cas l'eau employée avait été fraîchement distillée et fraîchement stérilisée.

4° Les recherches expérimentales récentes entreprises par VON MARSCHALKO n'ont pas démontré le rôle nocif de l'eau distillée impure.

Enfin le bon sens s'oppose à cette manière d'expliquer les choses. On injecte dans les veines d'un syphilitique un mélange de deux substances. dont l'une, l'eau, est la moins nocive de tous les corps connus et inconnus, l'autre, le 606, est une substance toxique; l'une est inactive, l'autre douée d'une activité prodigieuse. Le malade voit ses lésions rétro-céder et disparaître rapidement. On attribue la guérison au salvarsan et on s'émerveille sur ses vertus. Mais il arrive aussi quelquefois que le malade meurt à la suite de son injection. On déclare alors le plus sérieusement du monde que c'est l'eau distillée qui l'a tué ! Les savants ont quelquefois de singulières idées !

3° **Mort par intoxication arsenicale.** — Reste une dernière explication : c'est celle qui attribue la mort à une intoxication arsenicale. Certes elle n'explique pas tout, mais elle a au moins l'avantage de ne pas faire appel à une nouvelle théorie et de

s'appliquer de plus à la grande majorité des cas. De nombreuses raisons plaident en faveur de cette manière de voir.

1^o C'est d'abord l'évolution clinique de la maladie. Les symptômes observés se superposent exactement à ceux de l'intoxication arsenicale dans un certain nombre de cas. Il suffit de parcourir les observations que nous avons groupées sous le nom de forme gastro-intestinale pour s'en convaincre.

Les douleurs stomacales, les nausées, les vomissements, les crampes, la cyanose, le collapsus, les sueurs abondantes, l'oligurie qui peut aller jusqu'à l'anurie, l'albumine et les cylindres, le coma, les convulsions, le délire sont des symptômes de l'empoisonnement banal par l'arsenic. La diarrhée qui « peut manquer dans l'intoxication aiguë même mortelle » (VIBERT) existe aussi dans quelques cas de mort par le 606, ainsi que l'ictère qui témoigne de l'atteinte du foie.

Les auteurs qui refusent de reconnaître l'empoisonnement en présence de ce tableau caractéristique invoquent comme arguments contre l'intoxication le fait que certains symptômes ne se retrouvent pas dans tous les cas de mort par le 606. C'est là précisément un des traits essentiels de l'intoxication arsenicale. Un médecin légiste éminent l'exprimait en termes très nets bien avant la découverte du 606. « L'intoxication arsenicale se présente sous des aspects cliniques *très divers* (1). Elle comporte des

1. Vibert, *Précis de Toxicologie*, p. 342.

symptômes nombreux qui ne sont pour ainsi dire *jamais au complet* chez le même malade, et dont *aucun n'est absolument constant.* » C'est là une vérité que les syphiligraphes ont trop oubliée.

2° Les constatations anatomo-pathologiques montrent d'une façon non moins décisive la parenté de la mort par le 606 avec la mort par l'arsenic. Elles se résument dans la forme gastro-intestinale en une néphrite parenchymateuse intense, constante, avec congestion, une dégénérescence graisseuse du foie et assez souvent du myocarde, une congestion de l'estomac et de l'intestin avec assez souvent des ecchymoses sous-muqueuses plus ou moins étendues et plus ou moins nombreuses. A cela s'ajoutent dans quelques cas d'intoxication mortelle par le 606 à forme gastro-intestinale, une congestion intense des centres nerveux et des méninges, qui peut aller jusqu'à l'hémorragie. La coexistence de la néphrite suraiguë, de la dégénérescence graisseuse du foie et du cœur et des ecchymoses gastro-intestinales ne peut laisser aucun doute sur l'origine toxique de ces lésions.

3° Les auteurs qui n'admettent pas la possibilité d'une intoxication arsenicale, font observer qu'à côté des cas où on trouve de la néphrite, de la dégénérescence graisseuse du foie, il y en a d'autres, non moins nombreux, dans lesquels les lésions se réduisent à une simple encéphalite hémorragique. Ce sont ces cas que nous avons décrits sous le nom de forme nerveuse de l'intoxication par le 606. Cette forme nerveuse et la forme gastro-intestinale ne sont

que les types extrêmes d'une seule et même maladie. Entre les deux se place toute une série de types intermédiaires qui établissent une transition insensible entre les formes extrêmes. Quelques exemples concrets montreront la réalité de cette assertion.

Les observations de HIRSCH et de LUQUE-MORATA constituent des cas typiques d'intoxication arsenicale *banale*. Le jeune homme de LUQUE-MORATA est pris *bientôt* après l'injection de vomissements verdâtres, mêlés de sang, de diarrhée abondante, et de sueurs profuses. Ses lèvres sont violacées, la langue est sèche, la température est de 36°, le pouls presque imperceptible. Il est très agité.

Le lendemain il y a une anurie complète; les vomissements et la diarrhée s'arrêtent, il tombe dans l'hypothermie. Puis apparaît le délire, et le malade meurt dans le coma. Il est impossible de voir un tableau plus typique d'intoxication arsenicale. Chez le malade de HIRSCH, après l'injection, la température s'élève rapidement à 40° et s'accompagne de diarrhée, de vomissements, de douleurs épigastriques, de sécheresse de la gorge. Il y a un léger ictère avec augmentation de volume du foie; l'urine contient de l'albumine. Le troisième jour, après une *amélioration passagère*, le malade est pris de crises de tremblement généralisé; les vomissements repaissent, le pouls devient incomptable, la respiration stertoreuse; la mort arrive après quelques accès convulsifs graves. Symptomatologie également caractéristique. Il n'y a qu'un seul symptôme qui ne

s'observe pas dans l'empoisonnement gravé par l'arsenic, c'est l'élévation de température à 40°.

Dans le cas de M. DE BEURMANN nous voyons apparaître l'ébauche de la période latente : les accidents n'éclatent que quelques heures après l'injection. Ce sont toujours des troubles digestifs qui ouvrent la scène ; mais, détail intéressant, les convulsions ne sont pas tout à fait terminales ; elles apparaissent la veille de la mort. A l'autopsie, néphrite suraiguë avec congestion ; le cerveau paraît normal, au moins à l'œil nu. On peut donc conclure que le trouble fonctionnel qui a provoqué les convulsions n'avait pas atteint ici une intensité suffisante pour produire des altérations matérielles du système nerveux.

L'observation du Dr St... de D. nous rapproche de la forme nerveuse. Ce sont encore des troubles digestifs qui dominent avec, en plus, des tendances à la syncope, petitesse du pouls, etc. Mais il y a aussi des phénomènes nerveux : de la raideur de la nuque, c'est-à-dire une contracture. Or, la contracture musculaire et les convulsions proprement dites ne sont que des degrés différents d'un même processus. Ne voyons-nous pas les convulsions toniques précéder les mouvements cloniques dans une crise d'épilepsie ? A l'autopsie du malade du Dr St... de D., on a trouvé en dehors des lésions du tube digestif, du foie, des reins, dont l'origine toxique ne fait aucun doute, une hyperhémie du cerveau et des méninges. Nous sommes à la limite de la forme gastro-intestinale et de la forme nerveuse.

Avec les observations de FISCHER, BUSSE et MÉRIAN, DE FAVENTE, MÜLLER, etc., nous nous trouvons en pleine encéphalite hémorragique. Aucun détail ne manque au tableau clinique, ni la céphalée, ni les crises convulsives, ni la perte de connaissance, ni l'agitation furieuse. A l'autopsie il y a non seulement une congestion intense des méninges et du cerveau, mais des hémorragies disséminées partout dans la substance blanche, dans les ganglions centraux de la base. Mais ce qui rend ces cas particulièrement intéressants, c'est la présence chez le même sujet de lésions nerveuses graves et de *lésions rénales* très prononcées. Ces dernières sont représentées par la néphrite parenchymateuse aiguë et intense, véritable signature de l'action toxique du salvarsan. Dans ces cas d'encéphalite hémorragique avec néphrite, le 606 a donc combiné son action sur le système nerveux avec son action toxique sur le rein.

L'encéphalite hémorragique sans néphrite représente le type le plus extrême, celui qui s'éloigne le plus de la forme gastro-intestinale de l'intoxication par le 606, et du même coup de l'intoxication arsenicale. Il n'y a pas de lésions toxiques proprement dites dans ces cas ; on ne constate qu'une congestion très intense des centres nerveux avec des hémorragies disséminées. Il semble que le salvarsan ait porté toute son action sur le système nerveux, sans toucher les autres organes. Faut-il pour cela rejeter l'idée d'une intoxication et déclarer que la mort par le 606 n'a rien de commun avec un empoisonnement ? Assurément non !

L'intoxication par le 606 n'est pas identique à l'intoxication arsenicale; elle en diffère autant que le salvarsan de l'acide arsénieux. A côté des formes dans lesquelles les deux intoxications se rapprochent à tel point qu'elles peuvent être confondues, il y en a d'autres où il ne semble exister qu'une ressemblance lointaine entre elles. Rien de plus facile à concevoir. Le 606 est un composé arsenical organique, d'une constitution moléculaire très complexe, et par cela même doué de propriétés spéciales que ne possèdent pas les autres composés arsenicaux. Parmi ces propriétés, il y en a une qui lui donne une grande affinité pour le système nerveux. C'est ce que M. SICARD a appelé *neurotropisme*. M. GAUCHER a exprimé la même idée lorsqu'il a dit que le 606 était un « violent poison du système nerveux ». Il n'est donc pas étonnant que le salvarsan produise des lésions nerveuses beaucoup plus intenses que les autres arsenicaux, et que certains cas d'intoxication par le 606 ne ressemblent plus du tout à l'intoxication arsenicale. Chaque individu a ses réactions particulières qui le différencient de tous les autres. Il n'est pas impossible que le salvarsan, agissant suivant les malades soit comme composé arsenical, soit comme composé neurotrope, produise dans le premier cas une intoxication arsenicale banale, commençant très peu de temps après l'injection et dans le second une encéphalite hémorragique typique, avec une période latente entre l'injection et le début des accidents. Dans les cas d'encéphalite

avec néphrite, il aurait agi à la fois par ses propriétés toxiques et ses propriétés neurotropes.

L'intoxication par le 606 ne s'observe pas indifféremment chez tous les individus. Heureusement elle est relativement rare. Il y a donc des conditions individuelles nécessaires à sa production, une susceptibilité spéciale, qui paraît être presque toujours acquise. En effet, dans un grand nombre de cas, une ou plusieurs injections de 606 faites antérieurement n'ont eu aucun effet fâcheux, et ce n'est qu'à l'occasion d'une injection ultérieure que les accidents graves ont éclaté. Il en a été ainsi chez le malade de HAMMER (obs. 12).

L'observation de KLIENEGER est intéressante. Une jeune femme supporte une injection intra-veineuse de **1 gr. 20** de 606 *sans aucun accident*, sauf une urticaire passagère. Quarante-neuf jours après, une injection de 0 gr. 60 est suivie d'une intoxication grave à forme nerveuse. On est forcé d'admettre qu'il y a eu autre chose que la dose, une susceptibilité particulière acquise depuis la dernière injection qui est intervenue dans la genèse de cette intoxication. Quelles sont les causes de cette susceptibilité acquise? dans quelles conditions naît-elle? Personne n'a pu donner une explication satisfaisante. L'attention ayant été attirée sur ce fait que les accidents surviennent le plus souvent après une seconde injection, on a pu penser à une sorte de sensibilisation de l'organisme par la première et on a parlé d'anaphylaxie. L'anaphylaxie est un phénomène tout à fait

différent, nullement comparable aux accidents du 606.

4° En dehors de l'existence d'une transition insensible entre les formes typiques de l'intoxication arsenicale et les prétendues « encéphalites hémorragiques », il y a d'autres arguments en faveur de la théorie toxique. Nous voulons parler de ces érythèmes scarlatiniformes, observés quelquefois dans les cas mortels, mais beaucoup plus fréquemment dans les cas non mortels. Ces érythèmes ne s'expliquent que par une action toxique du 606 ; tout le monde le reconnaît.

5° Enfin un dernier argument nous est fourni par les recherches expérimentales. Des expériences faites par un certain nombre d'auteurs et reprises récemment par VON MARSCHALKO, montrent qu'on peut produire chez l'animal tous les symptômes et toutes les lésions cérébrales ou autres observés chez l'homme, en lui injectant dans les veines une dose suffisamment forte de salvarsan.

La théorie qui attribue les morts par le 606 à une intoxication arsenicale à forme spéciale est incontestablement celle qui correspond le mieux aux faits et s'applique au plus grand nombre de cas. Mais il ne faut pas se le dissimuler, elle n'explique pas tout.

1° Nous venons de parler de la nécessité de conditions individuelles, d'une susceptibilité acquise pour rendre possible l'intoxication par le 606. Dans les empoisonnements ordinaires par l'arsenic, le mercure, le plomb, ces conditions individuelles sont d'importance tout à fait secondaire. Pourquoi n'en

serait-il pas de même pour le salvarsan ? Cette objection n'infirme pas la théorie de l'intoxication ; elle montre seulement qu'il y a encore des points obscurs.

2° L'existence d'une période latente ne peut pas non plus s'expliquer par la théorie toxique. D'ailleurs, aucune explication satisfaisante n'a été donnée jusqu'à présent.

3° L'élévation de la température, qui peut aller quelquefois très loin, tient une place importante parmi les accidents du 606. La théorie toxique ne l'explique pas non plus. Cependant, elle a été observée chez les animaux à qui on avait injecté de fortes doses de 606.

ARTICLE IV. — MORT PAR MYÉLITE

Dans trois observations, la mort a été la conséquence d'une myélite ayant fait suite à des injections de salvarsan ou de néo-salvarsan. Ces trois cas ont été publiés par : 1° WOLFF et MÜLZER (obs. 44) ; 2° BAYET (obs. 45) ; 3° VRECKI (obs. 52).

Des accidents analogues non-mortels ont été observés par un certain nombre d'autres auteurs.

Le rôle du 606 dans la pathogénie de ces myélites est très difficile à déterminer. Prise isolément, chacune de ces observations ne semble pas avoir une grande valeur ; on penserait volontiers à une coïncidence fortuite. Il n'en est plus de même lors-

qu'on les réunit, et surtout lorsqu'on prend en considération le nombre déjà important de cas analogues non-mortels. Les observations de WOLFF et MÜLZER et de BAYET permettent d'incriminer le 606. En effet, les vomissements persistants, l'anurie complète, l'albumine et les cylindres, ainsi que l'érythème scarlatiniforme, qui sont sûrement dus au 606, rendent probable une intervention active de celui-ci dans la production des accidents médullaires. Le salvarsan, au lieu d'atteindre les centres nerveux supérieurs, a localisé son action sur la moelle, donnant naissance à la myélite.

ARTICLE V. — MORT PAR ICTÈRE GRAVE

Les six observations suivantes se rapportent à des malades morts avec des symptômes d'ictère grave plus ou moins longtemps après avoir reçu une ou plusieurs injections de 606.

1. Cas de Séverin et Heinrichsdorff (obs. 31)
2. — Lane (obs. 61)
3. — Hoffmann (Obs. 145)
4. — Rille (Obs. 33)
5. — Hirsch (Obs. 32)
6. — Severin et Heinrichsdorff (Obs. 48)

Ces observations sont loin d'avoir la même valeur au point de vue de l'étude des relations du syndrome ictère grave avec les injections de salvarsan.

Elles peuvent être divisées en deux groupes, sui-

vant que la maladie a débuté peu de temps ou plus ou moins tardivement après la dernière injection de 6o6. Le premier groupe est formé par les cas de SEVERIN et HEINRICHSDOFF (obs. 31) et de LANE dans lesquels il ne semble pas douteux qu'il y ait eu une relation de cause à effet entre le salvarsan et l'ictère grave. Le premier cas est très démonstratif à ce point de vue : il montre, par son évolution et par les résultats des recherches chimiques, que le salvarsan est intervenu dans la production de l'ictère grave. Y avait-il une débilité hépatique antérieure chez ces deux malades ? Il est difficile de l'affirmer.

Le second groupe comprend 4 cas dans lesquels la maladie apparaît quarante jours, deux et même plusieurs mois après la dernière injection de 6o6. Le plus intéressant est celui de HOFFMANN, dont nous avons déjà parlé (voir obs. 145). Les autres sont beaucoup plus discutables quant à leur relation avec le 6o6. Aucun d'eux n'est à l'abri de critiques sévères.

ARTICLE VI. — FAUTES DE TECHNIQUE

On a beaucoup parlé des fautes de technique ; mais en réalité leur importance est réduite.

On peut les classer en trois catégories :

1^o Fautes dans le choix des malades à injecter.

2^o Fautes se rapportant au médicament et à sa préparation.

3° Fautes imputables à la maladresse des opérateurs.

1° **Fautes dans le choix du malade.** — C'est l'étude des contre-indications dans chaque cas, et ne constitue pas une faute de technique à proprement parler.

Nous n'y insisterons pas.

2° **Fautes se rapportant au médicament.** — Le médicament peut être altéré. Parmi les cas de mort par le 606, celui de TUCKER est le seul où on puisse incriminer une altération du produit sans cependant pouvoir l'affirmer.

b) L'acidité ou l'alcalinité de la solution injectée peut être excessive. Ainsi STERN (obs. 138) a attribué un cas de mort à l'hyperalcalinité de la solution employée, sans donner d'autres détails. MILIAN pense que la mort de son malade doit être attribuée, au moins en partie, à l'hypérioracidité de la solution.

c) La dilution insuffisante du 606 est également une faute grave. Ainsi FRÆNKEL et GROUVEN (obs. 79) qui avaient injecté à un homme de vingt-cinq ans, 0 gr. 40 de 606 délués dans 15 centimètres cubes d'eau, ont vu leur malade mourir en trois heures avec des symptômes graves *d'intoxication arsenicale*. D'ailleurs leur solution était fortement acide.

d) La dose employée peut être excessive, supérieure à la dose habituelle de 1 centigramme par kilogramme de matière vivante. Ainsi SCHOTTMÜLLER (obs. 86) n'a pas hésité à injecter à un homme qu'il

savait atteint de syphilis hépatique, 80 centigrammes de 606 *dilués dans 100 centimètres cubes* de liquide, *en solution acide*.

e) L'intervalle de temps entre deux injections consécutives est aussi d'une grande importance. Les injections ne doivent pas être trop rapprochées. On s'accorde pour admettre qu'une semaine doit être laissée entre deux injections à la dose normale de 60 centigrammes. Ce serait une faute de technique de les rapprocher davantage. Les cas de DE BEURMANN, d'ASSMANN, de BRAUER en sont des exemples. On a beaucoup abusé de la nécessité d'un intervalle suffisant entre deux injections dans la critique des cas de mort. Ainsi DREYFUS n'hésite pas à attribuer à cette cause les cas de CARAVEN, LE DUIGOU, HALLOPEAU, etc. Or, CARAVEN a injecté deux fois 60 centigrammes de 606 à sept jours d'intervalle. LE DUIGOU a fait deux injections de 40 centigrammes également à sept jours d'intervalle. Quant au malade dont l'histoire a été rapportée par HALLOPEAU, on lui a fait deux injections de 30 et 40 centigrammes à six jours d'intervalle. Il ne faut pas oublier que l'intervalle habituel de sept jours s'applique aux cas où on se sert de la haute dose de 60 centigrammes. Il est évident qu'on pourra rapprocher les injections lorsqu'on emploie des doses moindres. Ce n'est pas une faute que d'avoir fait une seconde injection de 40 centigrammes six jours après la première lorsque celle-ci n'a été que de 30 centigrammes.

3° Fautes imputables à la maladresse des opérateurs. — Ces cas sont beaucoup plus rares qu'on ne l'a dit. D'après nos relevés deux observations seulement doivent retenir notre attention ici : celles de PORTNER (obs. 62) et de LANE (obs. 53). Il semble que dans le cas de PORTNER l'injection ait été poussée dans l'artère radiale gauche. Le cas de LANE est loin d'être clair : il s'agirait d'une embolie pulmonaire dont le point de départ serait une thrombose au lieu d'injection (voir : Discutables).

Le cas de KLINGMÜLLER n'est pas attribuable à une faute de technique.

ARTICLE VII. — CAS DISCUTABLES

Nous indiquons ici les 10 observations pour lesquelles il ne nous a pas été possible d'arriver à une conclusion ferme. Pour quelques-unes d'entre elles de fortes présomptions plaident en faveur de l'intoxication par le 606. Pour d'autres, une faute de technique paraît admissible.

1. Cas de Portner (obs. 62).
2. — Milian (obs. 152).
3. — Hrdliczka (obs. 82).
4. — Hans Willige (obs. 83).
5. — Soprana (obs. 28).
6. — Treupel (obs. 109).
7. — Dritzaki (obs. 159).
8. — Weichselbaum (obs. 85).
9. — Brauer (obs. 30).
10. — Cas survenu à Berlin (obs. 156).

ARTICLE VIII. — CAS OBSCURS

Il nous reste encore 13 observations qu'il est impossible de classer et d'utiliser en raison de l'insuffisance des renseignements :

1. Cas de De Favente (obs. 115).
 2. — Dr Gey... (obs. 137).
 3. — Heine (obs. 78).
 4. — Wolbarst (obs., 98).
 5. — Schestopal (obs. 134).
 6. — Rissom (obs. 135).
 7. — Hamel (obs. 136).
 8. — Major French (obs. 139).
 9. — Gaucher (obs. 140).
 10. — Solowieff (obs. 141).
 11. — Salomon (obs. 142).
 12. — Ketly-Entz (obs. 143).
 13. — Heidenreich (obs. 144).
-

CONCLUSIONS

1° Depuis que l'on emploie le 606 (et le néo-salvarsan) dans le traitement de la syphilis, un certain nombre de cas de mort ont été publiés dans lesquels l'issue fatale doit être attribuée uniquement au médicament.

2° Dans l'état actuel de nos connaissances la théorie qui explique le mieux la pathogénie de la mort et s'applique au plus grand nombre de cas, est celle d'après laquelle les malades auraient succombé à une intoxication arsenicale de forme particulière.

3° Les particularités cliniques qui différencient cette forme de l'empoisonnement banal par l'arsenic tiennent probablement à la constitution moléculaire du médicament employé, à ses propriétés neurotropes bien connues et à sa transformation en corps secondaires dans l'organisme.

4° L'intoxication par le 606 ne se déclare pas chez tous les sujets indifféremment. Elle demande pour se produire un certain état de l'organisme qui nous échappe actuellement et que l'on ne peut prévoir. Aussi a-t-on prédit que les arsenicaux étaient des médicaments traîtres (GAUCHER).

5° Il convient donc d'être particulièrement prudent dans l'administration du 606. L'idéal serait, sauf pour le début du chancre, d'en faire « un médicament d'exception » (GAUCHER) et de ne s'en servir que lorsque le mercure aura échoué.

Vu : le Président de la thèse,

GAUCHER

Vu : le Doyen,

LANDOUZY

Vu et permis d'imprimer :

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,

L. LIARD

BIBLIOGRAPHIE

Nous avons déjà donné les indications bibliographiques à propos de chaque observation. Nous nous dispenserons de les énumérer ici. Nous indiquerons seulement quelques travaux qui n'ont pas été cités dans le texte.

ABADIE, PETGES, DESQUEYROUX. — Polynévrite sensitivo-motrice avec troubles psychiques à la suite d'une injection intra-veineuse de salvarsan (Ann. de Dermatol., janvier 1913).

ALTMANN et DREYFUS. — Salvarsan und Liquor cerebro-spinalis bei Frühsyphilis, nebst ergänzenden Liquoruntersuchungen in der Latenzzeit (Münch Med. Woch., n^{os} 9 et 10, 1913).

BURNIER. — Dangers et contre-indications du 606 (Presse médicale, n^o 84, 1911, p. 845).

— Vingt-trois nouveaux cas de mort en six mois par le salvarsan et le néo-salvarsan (Ann. des mal. vénér., février 1913).

CAMUS. — Recherches sur la toxicité du néo-salvarsan (Ann. des mal. vénér., 1913).

DE FAVENTE. — Le Traitement de la syphilis par le salvarsan (Giorn. ital. delle mal. ven. e delle pelle, 1912, p. 177). Analyse par AMADO (Ann. des mal. vén., 1913, p. 151).

DREYFUS, IVAN C. — Étude critique des cas de mort attribués au salvarsan 606. Thèse de Genève, 1912.

- DREYFUS. — Néo-salvarsan (Münch. Med. Woch., nos 33-34, 40, 42, 1912; n° 12, 1913).
- EHRlich. — Abhandlungen über Salvarsan, t. I, II.
- ESCANDE. — État méningo-encéphalique au cours d'une syphilis secondaire traitée par le néo-salvarsan (Gaz. des Hôp., 1913, p. 185).
- FINGER. — Quecksilber und Salvarsan (Wiener Klin. Wochenschr., n° 14, 1913).
- GAUCHER. — Le 606 et les médecins (Leçon du 5 nov. 1911) (Journal de méd. int., n° 31, 1911).
- Nouveaux accidents du 606 (Ann. des mal. vénér., juillet 1912).
- GAUCHER et LÉVY-FRANCKEL. — Les Récidives de la syphilis après le traitement par le 606 (Ann. des mal. vénér., janvier 1913).
- GENNERICH. — Die Praxis der Salvarsanbehandlung. Berlin, 1912.
- JEANSELME et VERNES. — Traitement par le salvarsan de la syphilis jeune (Paris médical, 1913, p. 401).
- LEREDDE. — La question des doses de salvarsan (Soc. franç. de Derm. et de Syph., séance du 3 avril 1913).
- LEREDDE et KUENEMANN. — Les accidents du 606 et leurs causes (Soc. franç., de Derm. et de Syph., séance du 7 déc. 1911).
- LEREDDE et KUENEMANN. — Sur les accidents mortels attribués au 606 (Bull. de la Soc. de l'internat, déc. 1911).
- LÉVY-BING, VOISIN et DUROEUX. — Manifestations nerveuses chez des syphilitiques traités par les injections intra-veineuses de salvarsan (Ann. des mal. vén., nov. 1911).
- LÉVY-BING, DUROEUX et DOGNY. — Étude du liquide céphalo-rachidien chez les syphilitiques traités par le salvarsan (Ann. des mal. vén., fév. 1912).
- LIER. — Ueber zwei Fälle hartnäckiger Urtikaria nach intravenösen Salvarsaninjektionen (Wiener Med. Wochenschr., n° 46, 1912).
- Erfahrungen über Neo-salvarsan (Wiener Klin. Wochenschr., n° 11, 1913).

- LÜBE. — Ueber epileptiforme Anfälle nach Salvarsan (Derm. Zeitschr., 1913, p. 8).
- LUTHJE. — Dermatitis exfoliativa und Nephritis nach Salvarsan und Kalomelinjectionen (Münch. Med. Woch., n° 10, 1913, p. 557).
- MÜLLER (Max.). — « Vasocommotio cerebri », ein neuer Symptomenkomplex von Gehirnerscheinungen schwerster Art nach Salvarsaninfusionen, eine mittelbare Folge des Wasserfehlers (Münch. Med. Wochenschr., n° 15, 1913).
- MIEDREICH. — Klinischer und tierexperimenteller Beitrag zur Toxicologie des Salvarsans (Dermatol. Zeitschr., 1913, p. 393).
- MILIAN. — Les Morts par le 606 (Paris Méd., 1912, p. 353).
- NEISSER. — Die Prinzipien der modernen Syphilistherapie (Berl. Klin. Woch., n° 2, 1913).
- NICOLAS et MOUTOT. — Un an de pratique du 606 (Ann. des mal. vénér., janv. 1912).
- OLTRAMARE. — Dangers et avantages du salvarsan (Revue méd. de la Suisse rom., n° 3, 1912).
- RAJAT. — Note sur l'emploi du salvarsan 606 par voie rectale (Ann. des mal. vénér., n° 11, 1912).
- RAVAUT. — La pratique des injections intra-veineuses de néo-salvarsan en solutions concentrées (Presse méd., n° 27, 1913).
- Nouveau procédé d'injection intra-veineuse de néo-salvarsan (Presse méd., n° 18, 1913).
- ROGER Henri (de Montpellier). — Les méningites syphilitiques. Revue générale (Paris méd., 1913, p. 477).
- Les accidents neuro-méningés précoces et tardifs du 606 (Gaz. des Hôpit., 1913, p. 933, n° 58).
- STERN. — Die Anwendungsart des Salvarsans und Neo-salvarsans. Infusion oder Injektion? (Münch. Med. Woch., n° 13, 1913).
- STÜMPKE. — Kombinierte (Salvarsan-Quecksilber) Behandlung der Lues (Deutsche Med. Woch., n° 9, 1913).
- TOMASCZEWSKI. — Ueber die Todesfälle nach intra-venösen

Injektionen von Salvarsan und Neo-salvarsan (Derm.
Zeitschr., 1913, p. 283 et 411).

ULLMANN. — Zur Frage der Parasitotropie und Toxicität des
Salvarsans und Neo-salvarsans (Münch. Med. Woch.,
n° 2, 1913, p. 108).

WAHLE. — Zwei Fälle von Neosalvarsanvergiftung (Münch.
Med. Wochenschr., n° 7, 1913).

WECHSELMANN. — Ueber die Pathogenese der Salvarsanto-
desfälle. Berlin, 1913.

